

Impulsozillometrische Untersuchungen zur Isokapnischen Hyperventilation

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sabine Dornaus
geboren am 05.06.1979 in Sonneberg

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. F. Zintl, Jena
2. Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann, Jena
3. Herr Prof. Dr. med. H. Lindemann, Giessen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.03.2007

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AB	Asthma bronchiale
AF	Atemfrequenz [/min]
AGW	Atemgrenzwert [l/min]
AMV	Atemminutenvolumen [l/min]
AZV	Atemzugvolumen [l]
A%	hier: Prozentuale Abweichung
BMI	Body Mass Index [kg/m^2]
C	Capacitance [kPa/l/s]
°C	Grad Celsius
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
EIA	Exercise-induced Asthma
ERV	Expiratorisches Reservevolumen [l]
EVC	Expiratorische Vitalkapazität
f	weibliches Geschlecht
f	Frequenz [Hz]
FEV ₁	Forciertes Expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde [l], auch Einsekundenkapazität
FEV _{1%IVC}	FEV ₁ bezogen auf die IVC [%]
FeCO ₂	Expiratorische Fraktion für Kohlendioxid
FiCO ₂	Inspiratorische Fraktion für Kohlendioxid
FiO ₂	Inspiratorische Fraktion für Sauerstoff
FRC	Funktionelle Residualkapazität [l]
Fres	Resonanzfrequenz [1/s]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [l]
[H ⁺]	Wasserstoffionenkonzentration
HCT	Histamine Challenge Testing
Hz	Hertz [Schwingung / Sekunde]

I	Inertance [kPa/l/s]
IgE	Immunglobulin E
IHV	hier: Isokapnische Hyperventilation
IOC	Internationales Olympisches Komitee
IOS	Impulsoszillometrie
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen [l]
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen [l]
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität [l]
KG	hier: Kontrollgruppe (Gesunde)
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
kPa	Kilopascal
kPa/l/s	Kilopascal pro Liter pro Sekunde
l	Liter
l/min	Liter pro Minute
l/s	Liter pro Sekunde
m	männliches Geschlecht
m	Meter
M.	Musculus
Mm.	Musculi
m ²	Quadratmeter
µm	Mikrometer
Max	Maximum
MCT	Methacholine Challenge Testing
MEF ₂₅	Maximaler Expiratorischer Fluss bei 25% der FVC [l/s]
MEF ₅₀	Maximaler Expiratorischer Fluss bei 50% der FVC [l/s]
MEF ₇₅	Maximaler Expiratorischer Fluss bei 75% der FVC [l/s]
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl der untersuchten Personen
O ₂	Sauerstoff

p	Signifikanzniveau
PaCO ₂	Partialdruck für Kohlendioxid [mmHg]
PaO ₂	Partialdruck für Sauerstoff [mmHg]
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss [l/s]
prä	hier: Bezeichnung für Untersuchungen vor IHV
post	hier: Bezeichnung für Untersuchungen nach IHV
25.Q	25. Quartil
75.Q	75. Quartil
r	Korrelationskoeffizient
R	Resistance [kPa/l/s]
RARs	Rapidly-adapting Stretch Receptors
R20	Proximale Atemwegsresistance bei 20 Hertz [kPa/l/s]
R5	Totale Atemwegsresistance bei 5 Hertz [kPa/l/s]
RV	Residualvolumen [l]
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
t	Zeit [min bzw. s]
Tab.	Tabelle
TLC	Totale Lungenkapazität [l]
V	Volumen [l bzw. ml]
VT	Tidal Volume (Atemzugvolumen) [l]
X	Reactance [kPa/l/s]
X5	Distale Kapazitive Reactance bei 5 Hertz [kPa/l/s]
Z	Impedance [kPa/l/s]
Z5	Impedance bei 5 Hertz [kPa/l/s]

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. EINLEITUNG	3
2.1 Hintergrund	3
2.2 Anatomische Grundlagen der Atmung	3
2.2.1 Anatomie der Atemwege und der Lunge	3
2.2.2 Anatomie des knöchernen und muskulären Thorax	4
2.3 Physiologische Grundlagen der Atmung	5
2.3.1 Physiologie des pulmonalen Gasaustausches	5
2.3.2 Physiologie der Atmungsregulation	8
2.3.3 Hyperventilation und Isokapnische Hyperventilation	9
2.4 Unspezifische bronchiale Provokationsverfahren	9
2.4.1 Provokation mit Histamin und Methacholin	10
2.4.2 Provokation mit körperlicher Belastung	10
2.4.3 Provokation mit Kaltluft	11
2.5 Isokapnische Hyperventilation	12
2.6 Pathophysiologische Grundlagen der Atmung	15
2.6.1 Asthma bronchiale	15
2.6.2 Mukoviszidose	16
3. ZIELE DER ARBEIT	17
4. MATERIAL UND METHODEN	18
4.1 Probanden und Patienten	18
4.1.1 Kollektiv der Gesunden	18
4.1.2 Kollektiv der Patienten mit Asthma bronchiale	19
4.1.3 Kollektiv der Patienten mit Mukoviszidose	20

4.2	Messgeräte und Messprinzipien	22
4.2.1	Forcierte Spirometrie	22
4.2.2	Impulsoszillometrie	24
4.3	Vorbereitung und Durchführung der Messungen	28
4.3.1	Vorbereitung	28
4.3.2	Durchführung	28
4.4	Auswertung	29
4.4.1	Forcierte Spirometrie	29
4.4.2	Impulsoszillometrie	30
4.4.3	Besonderheiten beim Vergleich von Lungenfunktions- untersuchungen	32
4.5	Statistik	33
5.	ERGEBNISSE	34
5.1	Impulsoszillometrie	34
5.1.1	Impulsoszillometrie vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb der Gruppen	34
5.1.2	Impulsoszillometrie vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation im Gruppenvergleich	48
5.2	Forcierte Spirometrie	54
5.2.1	Forcierte Spirometrie vor und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb der Gruppen	54
5.2.2	Forcierte Spirometrie vor und nach Isokapnischer Hyperventilation im Gruppenvergleich	62
6.	DISKUSSION	66
6.1	Isokapnische Hyperventilation	66

6.2	Impulsoszillometrie: Intra- und Intergruppenvergleiche	71
6.2.1	Resistance R5 und Resistance R20	71
6.2.2	Reactance X5 und Resonanzfrequenz F_{res}	74
6.2.3	Atemzugvolumen AZV	74
6.2.4	Atemfrequenz AF	74
6.2.5	Atemminutenvolumen AMV	76
6.3	Impulsoszillometrie: Interparametervergleiche	76
6.3.1	Impedancespektren bei Impulsoszillometrie in Ruhe	77
6.4	Forcierte Spirometrie	81
7.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	82
8.	LITERATURVERZEICHNIS	84
	Danksagung	90
	Ehrenwörtliche Erklärung	91
	Lebenslauf	92

1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein von (Rosenthal, 1984) und (Phillips et al., 1985) beschriebenes vereinfachtes Schema zur bronchialen Provokation aufgegriffen. Es besteht aus der Isokapnischen Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem CO₂-Anteil von 5%. Im Gegensatz zu den Arbeiten von (Rosenthal, 1984) und (Phillips et al., 1985) haben die hier durchgeführten Untersuchungen zur Isokapnischen Hyperventilation einen eher experimentellen Charakter als dass sie das Ziel der Evaluation als alternatives und einfach durchzuführendes bronchiales Provokationsverfahren verfolgen. Durch Modifikation der Untersuchungsbedingungen war es möglich, die Isokapnische Hyperventilation auch an pädiatrischen Patienten und Probanden durchzuführen. Auch Patienten mit schwerer pulmonaler Erkrankung waren in der Lage, die vorwiegend nicht forcierten Atemmanöver durchzuführen. Untersucht wurden insgesamt 167 Kinder, Jugendliche und Erwachsene, davon 87 Patienten mit Asthma bronchiale, 33 Patienten mit Mukoviszidose sowie eine Kontrollgruppe von 47 pulmonal gesunden Probanden.

Ziel der Arbeit war, Erkenntnisse über Auftreten und Dynamik pulmonaler Veränderungen während einer milden pulmonalen Belastung wie der Isokapnischen Hyperventilation zu gewinnen. Dazu wurden impulsoszillometrische Parameter vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation erfasst. Die Impulsoszillometrie unterscheidet sich von anderen Lungenfunktionsuntersuchungen durch die Möglichkeit der kontinuierlichen, unbelastenden und nahezu mitarbeitsunabhängigen Untersuchung der Lungenfunktion.

Es hat sich gezeigt, dass die Isokapnische Hyperventilation eine deutliche Steigerung der Ventilation hervorruft. Relevante beziehungsweise krankheitsspezifische Veränderungen der impulsoszillometrischen und ebenfalls erfassten spirometrischen Parameter bleiben jedoch aus. So kommt es während der Isokapnischen Hyperventilation in den untersuchten Kollektiven zu relativ gleichförmigen und unspezifischen Veränderungen der impulsoszillometrischen Parameter auf der Grundlage der jeweils schon vorher vorhandenen krankheitsbedingten Veränderungen.

Auffällig ist der zu Beginn der Isokapnischen Hyperventilation in allen untersuchten Gruppen nachvollziehbare Anstieg der totalen und proximalen Atemwiderstände, dem noch innerhalb der ersten Minute der Isokapnischen Hyperventilation ein deutlicher Abfall folgt. Ursächlich sind komplexe Regulationsmechanismen der Atmung an eine vermehrte Beanspruchung. Dabei spielen mechanische und vegetative Faktoren sowie Impulse von übergeordneten Zentren wie Bewusstsein und Emotionen eine Rolle, die alle Einfluss auf den Tonus der Bronchialmuskulatur nehmen.

Untersucht wurden zwar große aber entsprechend auch recht inhomogene Probanden- und Patientenkollektive. Sich gegenseitig überlagernde oder auslöschende Effekte bei sehr unterschiedlicher Betroffenheit von der jeweiligen Erkrankung, könnten eine Ursache für die relativ unspezifischen und wenig aussagekräftigen Veränderungen während Isokapnischer Hyperventilation sein.

In dieser Arbeit war der Untersuchungszeitraum für die Isokapnische Hyperventilation durch technische Vorgaben auf maximal 2½ Minuten begrenzt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ab der zweiten Minute der Isokapnischen Hyperventilation keine wesentlichen Veränderungen der Atemwegswiderstände mehr auftreten. Dieses Erkenntnis hätte eine Verkürzung des Untersuchungszeitraumes zur Konsequenz. Andererseits nimmt die Ventilation bis zum Ende der 2½-minütigen Hyperventilation kontinuierlich zu und würde es wohl auch bei Fortsetzung der Isokapnischen Hyperventilation noch tun. Unklar ist, ob prädisponierte Patienten bei Inhalation mit einem höheren inspiratorischen CO₂-Anteil und Hyperventilation über einen längeren Zeitraum doch noch mit einem Anstieg der Atemwiderstände reagieren würden.

Untersuchungen zur Kollapsneigung der Atemwege bei Mukoviszidose sind an den gewonnenen impulsoszillometrischen Daten möglich und könnten weiteren Aufschluss über die Pathophysiologie der Atmung bei Mukoviszidose geben.

Die vorliegende Arbeit hat einige Fragen zur Impulsoszillometrie und zur Isokapnischen Hyperventilation an den untersuchten Probanden und Patientenkollektiven beantwortet, andererseits aber auch viele neue Fragen aufgeworfen und Unzulänglichkeiten der bisherigen Methodik aufgedeckt. Solange diese nicht weiter untersucht und behoben sind, ist es schwer, das diagnostische Potential der Isokapnischen Hyperventilation endgültig abzuschätzen.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Lungenfunktionsuntersuchungen haben in der Pädiatrie eine große Bedeutung zur Diagnostik und Therapieüberwachung von respiratorischen Erkrankungen erlangt. Die einfache Überprüfung des respiratorischen Systems stellt jedoch nur eine Momentaufnahme dar und reicht oft nicht aus, um intermittierend auftretende Ventilationsstörungen sensitiv zu erfassen. Vor allem bei der Diagnostik des hyperreagiblen Bronchialsystems im Rahmen obstruktiver Lungenerkrankungen kommen deshalb häufig unspezifische Provokationsverfahren zum Einsatz (Niggemann et al., 1999). In diesem Abschnitt der Arbeit wird nach einem Exkurs in die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Atmung ein Überblick über die etablierten Methoden der bronchialen Provokation gegeben und anschließend auf die in dieser Arbeit modifiziert angewandte Isokapnische Hyperventilation als milde pulmonale Belastungsuntersuchung eingegangen. Am Ende steht die kurze Betrachtung der Krankheitsbilder Asthma bronchiale und Mukoviszidose, da Patienten mit diesen Erkrankungen an der vorliegenden Untersuchung teilnahmen.

2.2 Anatomische Grundlagen der Atmung

2.2.1 Anatomie der Atemwege und der Lunge

Bei der Inspiration gelangt Frischluft über die Trachea in die beiden Hauptbronchien und verteilt sich auf die immer feiner werdenden Verzweigungen des Bronchialbaumes. Bis zu den Bronchioli terminales der 16. Teilungsgeneration hat das Atemwegssystem ausschließlich Leitungsfunktion. Da in diesem Teil des Atmungstraktes kein Gasaustausch stattfindet, bezeichnet man ihn auch als anatomischen Totraum. Von ihm unterscheidet man den funktionellen Totraum, der die zwar belüfteten aber nicht durchbluteten Lungenabschnitte zusätzlich einbezieht. Bei bestimmten Erkrankungen kann der funktionelle Totraum erheblich vom anatomischen Totraum abweichen. An die Bronchioli terminales schließen sich die Bronchioli respiratorii an (17. - 19. Generation), in deren Wänden bereits einige Alveolen vorkommen. Mit der 20. Aufzweigung beginnen die Ductus alveolares, die mit Alveolen dicht besetzt sind. Der Alveolarraum ist durch die nur circa 1 µm dicke alveolokapilläre Membran von einem dichten Kapillarnetz getrennt, welches die

Alveolen großflächig überzieht. Hier vollzieht sich der eigentliche Gasaustausch. Der Flüssigkeitsfilm auf der Innenwand der Alveolen hat aufgrund der Oberflächenspannung die Tendenz sich zusammenzuziehen. Oberflächenaktive lezithinhaltige Substanzen (Surfactants) wirken diesem Bestreben entgegen und gewährleisten damit die Stabilität der Alveolen. Die Weite der Bronchien wird durch das vegetative Nervensystem kontrolliert. Unter dem Einfluss des Sympathikus kommt es während der Inspiration zu einer Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur und somit zu einer Erweiterung der Bronchien (Bronchodilatation). Der Parasympathikus bewirkt während der Expiration eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, die zur Verengung der Bronchien führt (Bronchokonstriktion). Die überstarke Aktivierung des Parasympathikus ist eine Ursache für die bei verschiedenen Atemwegserkrankungen auftretende Verengung der Bronchien und die damit verbundene Zunahme des Strömungswiderstandes in den Atemwegen (Schiebler et al., 1997; Thews, 1997).

2.2.2 Anatomie des knöchernen und muskulären Thorax

Zweck der Atmung ist der Gasaustausch. Voraussetzung hierfür ist die Be- und Entlüftung der Lungenalveolen. Da die Lungen nur passiv den Volumenänderungen der Pleurahöhlen folgen können, sind die Stellungsänderungen von Thorax und Zwerchfell während der Atmung besonders wichtig. Der so genannte Bänderthorax (passiver Bewegungsapparat) besteht aus 12 Rippenpaaren, dem Sternum, der Brustwirbelsäule und den Bändern. Die gelenkigen Verbindungen der Rippen mit der Wirbelsäule lassen Drehbewegungen nach oben und unten zu. Bedingt durch die Lage der Drehachse, werden unter Einwirkung der Inspirationsmuskulatur die Rippenbögen angehoben, wobei sich Tiefen- und Querdurchmesser des Thorax erweitern. Entsprechend führt die Senkung der Rippenbögen zur Verkleinerung des Thoraxraumes. Die inspiratorische Hebung der Rippen wird hauptsächlich durch die Mm. intercostales externi bewirkt, während für die normalerweise passiv erfolgende Expiration die Mm. intercostales interni unterstützend eingesetzt werden können. Der wirkungsvollste Inspirationsmuskel ist das Zwerchfell. Unter der Atemhilfsmuskulatur versteht man Muskeln, die aufgrund ihres Verlaufes und Ansatzpunktes die Atmung bei vermehrter Beanspruchung unterstützen können. Zur inspiratorischen Atemhilfsmuskulatur zählen die Mm. pectorales majores et minores, die Mm. scaleni, die Mm. serrati posteriores und der M. sternocleidomastoideus. Bei forcierter Expiration wird die Bauchpresse eingesetzt (Schiebler et al., 1997).

2.3 Physiologische Grundlagen der Atmung

2.3.1 Physiologie des pulmonalen Gasaustausches

„Luft“ als atmosphärisches Gasgemisch unterscheidet sich von der Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches. Während in der Umgebungs- und somit Inspirationsluft die O_2 -Fraktion $FiO_2 = 0.209$ und die CO_2 -Fraktion $FiCO_2 \approx 0$ betragen, unterscheiden sich die alveolären Atemgasfraktionen durch den stattfindenden pulmonalen Gasaustausch. Dessen Ziel ist die Arterialisierung des die Lungenkapillaren durchströmenden Blutes, also die Änderung der O_2 - und CO_2 -Partialdrücke. Maßgeblich an der Arterialisierung des venösen Blutes beteiligt sind die Prozesse Ventilation, Diffusion, Perfusion sowie deren regionale Inhomogenitäten, die Distribution (Thews, 1997). Obwohl die genannten Prozesse nicht unabhängig voneinander stattfinden, sondern vielmehr wechselseitigen Einfluss aufeinander nehmen, sollen sie der Übersichtlichkeit halber nacheinander dargestellt werden.

Ventilation

Die Ventilation wird bestimmt durch die Atemfrequenz (AF) und das Atemzugvolumen (AZV). Durch Multiplikation erhält man das Atemminutenvolumen (AMV). Unter der alveolären Ventilation versteht man den Anteil des Atemminutenvolumens, der effektiv am Gasaustausch teilnimmt. Er ergibt sich durch Subtraktion der anatomischen Totraumventilation von der Gesamtventilation. Um die Ventilation zu gewährleisten, sind elastische und visköse Atemungswiderstände zu überwinden. Elastische Widerstände entstehen inspiratorisch bei Dehnung elastischer Fasern des Lungenparenchyms, bei Verformung des Thorax und bei Vergrößerung der Alveolen gegen ihre Oberflächenspannung. Die Expiration erfolgt hingegen weitgehend passiv, durch das Bestreben der Lunge sich entgegen der inspiratorisch erfolgten Dehnung wieder zusammenzuziehen (Elastic Recoil). Als Maß für die elastischen Widerstände dient die Compliance. Visköse Widerstände wirken in- und expiratorisch und setzen sich aus den Strömungswiderständen in den Atemwegen (Atemwegswiderstand) und den nichtelastischen Gewebswiderständen zusammen. Atemwegswiderstände werden vor allem in der Trachea und den großen Bronchien aufgebaut, während die kleinen Bronchien und Bronchiolen durch die dortige Zunahme des Gesamtquerschnittes nur einen kleinen Beitrag am Strömungswiderstand leisten. Als Maß für die viskösen Widerstände verwendet man

die Resistance (Thews, 1997). Im Druck-Volumen-Diagramm (Atemschleife) lässt sich der Einfluss der elastischen und viskösen Widerstände auf den Atemzyklus erkennen (Schulte am Esch et al., 2000) (Abb. 1 a-c). In der Annahme, dass die Atmung ausschließlich gegen elastische Widerstände stattfindet, wird der Atemzyklus im Druck-Volumen-Diagramm durch eine Gerade dargestellt (Abb. 1 a). Durch zusätzlich zu überwindende visköse Widerstände biegt sich die Gerade in Form einer Schleife nach unten (Inspiration) und oben (Expiration) durch (Abb. 1 b). Bei vertiefter und beschleunigter Atmung kommt es zu einer Zunahme von Atemzugvolumen und Atemfrequenz. Die Vertiefung ist an der Vergrößerung der Atemschleife, die Beschleunigung an der stärkeren Durchbiegung der Inspirations- und Expirationskurve erkennbar. Die stärkere Durchbiegung als Ausdruck der vermehrten viskösen Atemwegswiderstände erklärt sich daraus, dass bei schnellen alveolären Druckänderungen die Strömung in den Atemwegen nicht schnell genug folgen kann. Der Anteil der Atemschleife, der bei forcierter Ausatmung die Y-Achse überschneidet, stellt den Einsatz der expiratorischen Atemhilfsmuskulatur dar (Abb. 1 c).

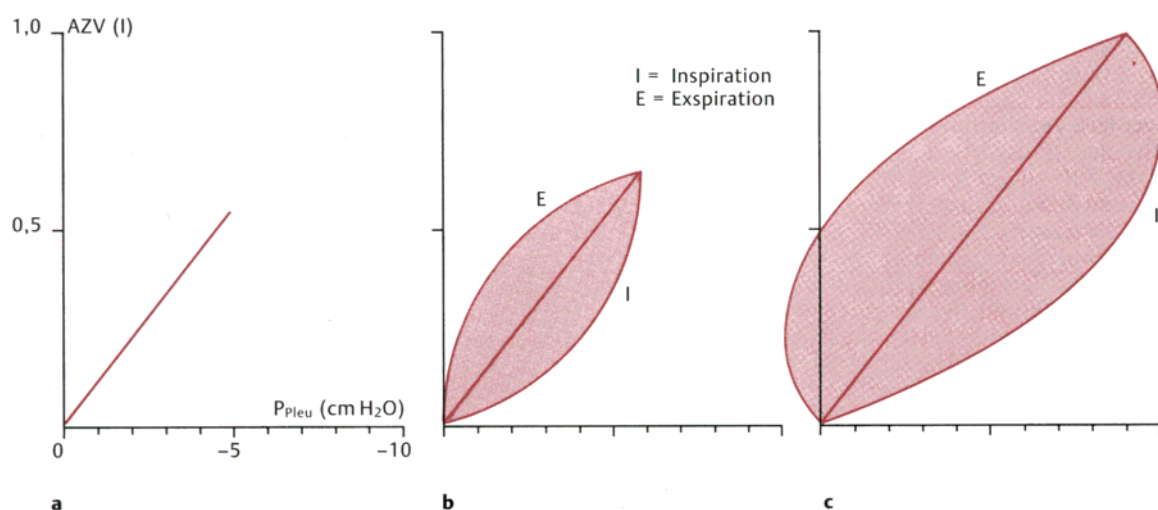


Abb. 1: Druck-Volumen-Diagramm (Schulte am Esch et al., 2000)

Diffusion

Der Gasaustausch von O_2 und CO_2 in den Lungen erfolgt durch Diffusion in Abhängigkeit von den jeweiligen Partialdruckgradienten zwischen Alveolen und Lungenkapillaren. Die Partialdruckgradienten für O_2 und CO_2 sind abhängig vom Verhältnis der alveolären Ventilation zur Lungenperfusion. Unter Ruhebedingungen betragen die alveolären Partialdrücke 100 mmHg für O_2 und 40 mmHg für CO_2 . Dem gegenüber stehen Partialdrücke von 40 mmHg für O_2 und 46 mmHg für CO_2 im

venösen Blut, welches in die Lungenkapillaren eintritt. Um die Gaspartialdrücke im Blut denen des Alveolarraumes vollständig anzugleichen, sind Alveolarepithel, interstitielles Gewebe, Kapillarendothel, Blutplasma und Erythrozytenmembran zu überwinden. Physikalisch lässt sich der pulmonale Gasaustausch anhand des 1. Fickschen Diffusionsgesetzes beschreiben:

$$M = K \frac{F}{d} \Delta P$$

Dabei ist der Diffusionsstrom M , das heißt die Substanzmenge, die durch eine Schicht der Fläche F und der Dicke d hindurchtritt, der Partialdruckdifferenz ΔP direkt proportional. Der Proportionalitätsfaktor K (Krogh-Diffusionskoeffizient) steht für die Diffusionsleitfähigkeit in der Lunge. Da K_{CO_2} etwa 23mal größer als K_{O_2} ist, diffundiert circa 23mal mehr CO_2 als O_2 durch eine vorgegebene Schicht. Dies ist der Grund dafür, dass in der Lunge trotz kleiner CO_2 -Partialdruckdifferenzen eine ausreichende CO_2 -Abgabe durch Diffusion gewährleistet ist. Weiterhin garantieren eine Alveolaroberfläche von etwa 140 m^2 und eine nur wenige μm kurze Diffusionsstrecke einen effektiven pulmonalen Gasaustausch. Durch Reduktion der Austauschfläche oder Zunahme des Diffusionsweges kommt es zu Diffusionsstörungen (Thews, 1997).

Perfusion und Distribution

Das Lungengefäßsystem besitzt im Vergleich zum Körperkreislauf einen geringen Strömungswiderstand. Wenn bei körperlicher Anstrengung die Durchblutung der Lungen zunimmt, kommt es durch Dilatation der Lungengefäße und Eröffnung von Reservekapillaren zu einer Widerstandsminderung. In aufrechter Position werden die basalen Lungenpartien stärker durchblutet als die Lungenspitzen. Grund hierfür sind hydrostatische Druckdifferenzen zwischen den verschiedenen Gefäßregionen. Bei körperlicher Belastung vermindern sich die regionalen Inhomogenitäten der Lungenperfusion. Alveoläre Hypoventilation führt zu einer hypoxiebedingten Konstriktion von Arteriolen (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Dadurch besteht die Möglichkeit, den Blutstrom in gut ventilierte Areale umzuleiten. Beim Gesunden gelangen etwa 2% des Herzzeitvolumens unter Umgehung der Gasaustauschgebiete als venösarterielle Shuntperfusion in das arterielle System. Bei verschiedenen Erkrankungen kommt es durch Erhöhung des venösarteriellen Shuntanteils zu Hypoxie und Hyperkapnie (Thews, 1997).

2.3.2 Physiologie der Atmungsregulation

Die Atmungsregulation unterliegt humoralen Steuerungsmechanismen, die die Anpassung der Atmung an die Stoffwechselleistungen des Organismus und damit die Aufrechterhaltung der Homöostase gewährleisten sollen. Regelgrößen sind der CO_2 -Partialdruck (PaCO_2), der arterielle pH-Wert und der O_2 -Partialdruck (PaO_2). Arterielle Chemorezeptoren im Bereich des Glomus caroticum der Aa. carotis communes sowie in Paraganglien des Aortenbogens und der rechten A. subclavia vermitteln die PaCO_2 -, PaO_2 - und $[\text{H}^+]$ -Antworten der Ventilation. Weiterhin übt die zentrale Chemorezeption von CO_2 und $[\text{H}^+]$ einen wesentlichen Einfluss auf die Atmungsregulation aus. Die Erhöhung des PaCO_2 (Hyperkapnie) wirkt sich dabei am stärksten steigend auf die Atmung aus. Die CO_2 -Antwortkurve steigt bis zu einem Atemzeitvolumen von 70-80 l/min bei einem PaCO_2 von 60-70 mmHg (Abb. 2). Die Steilheit dieser Beziehung gibt die Empfindlichkeit der Atmungsregulation durch PaCO_2 an; sie beträgt 2-3 l/min zusätzliches Atemminutenvolumen pro mmHg PaCO_2 -Anstieg. Dabei sind erhöhte PaCO_2 -Werte mit zunehmendem Gefühl der Atemnot (Dyspnoe) verbunden. Bei PaCO_2 -Werten über 70 mmHg tritt in der Regel eine narkotische Wirkung ein und die Ventilation fällt wieder ab (Richter, 1997). Bei willkürlicher Hyperventilation können über einen kurzen Zeitraum deutlich höhere Atemminutenvolumina von bis zu 170 l/min erreicht werden (Atemgrenzwert), die in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpermaßen und Trainingszustand variieren.

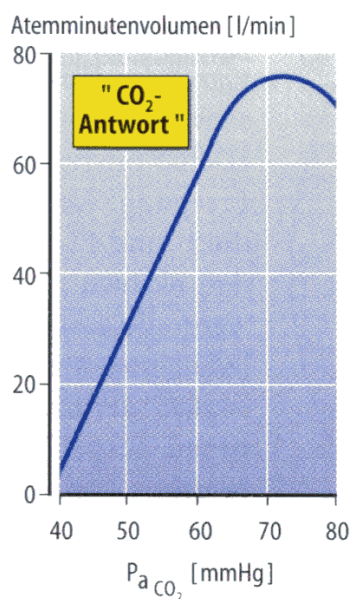


Abb. 2: Chemische Atemregulation durch PaCO_2 (Richter, 1997)

2.3.3 Hyperventilation und Isokapnische Hyperventilation

Unter Hyperventilation versteht man die willkürliche oder an vermehrte Stoffwechselbedürfnisse angepasste Steigerung der Ventilation durch Erhöhung von Atemzugvolumen und Atemfrequenz. Dabei kommt es bei Hyperventilation von atmosphärischer Luft zu einem Abfall des arteriellen CO_2 -Partialdruckes mit Entwicklung einer Hypokapnie.

Bei der so genannten Isokapnischen Hyperventilation bleibt der arterielle CO_2 -Partialdruck konstant. Die Isokapnie kann auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. So kann einerseits durch Anreicherung der angebotenen Inspirationsluft mit CO_2 eine Hyperventilation induziert werden, die der Entwicklung einer Hyperkapnie vorbeugt. Das zur Aufrechterhaltung der Isokapnie notwendige Hyperventilationsniveau ist abhängig von der Höhe der CO_2 -Zufuhr (Schmekel and Smith, 1997). Die zweite Möglichkeit besteht in der Aufforderung des Probanden zur willkürlichen Hyperventilation und den anschließenden, an die Analyse des endexpiratorischen CO_2 -Gehaltes angepassten, CO_2 -Zusatz zur Inspirationsluft (Tal et al., 1984; Modl et al., 1995), ebenfalls mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer Isokapnie.

2.4 Unspezifische bronchiale Provokationsverfahren

Unter den unspezifischen bronchialen Provokationstests versteht man Verfahren, die direkt durch pharmakologische Einflussnahme auf Rezeptorebene oder indirekt durch physikalische Mechanismen eine Bronchokonstriktion hervorrufen. Sie sind im Gegensatz zu den spezifischen bronchialen Provokationsverfahren unabhängig vom individuellen Triggerreiz. Es stehen verschiedene unspezifische bronchiale Provokationsverfahren zur Verfügung, auf die an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll. Für die pädiatrische Pulmologie von besonderem Interesse sind die nicht-pharmakologischen Verfahren (Provokation durch körperliche Belastung, Kaltluftprovokation) im Gegensatz zu den pharmakologischen Verfahren (Histamin- und Methacholinprovokation). Sie treffen auf höhere Akzeptanz bei Eltern, Patienten und Ärzten (Zach, 1995) und führen durch physiologischere Stimuli zu Ergebnissen mit höherer klinischer Relevanz (Anderson and Smith, 1991).

2.4.1 Provokation mit Histamin und Methacholin

Bei der Histaminprovokation (Histamine Challenge Testing, HCT) und der Methacholinprovokation (Methacholine Challenge Testing, MCT) ruft die Inhalation der entsprechenden Substanzen über Histamin- oder Acetylcholinrezeptoren eine Bronchokonstriktion hervor. Während in Deutschland Histamin die gebräuchlichere Substanz ist, wird in Amerika Methacholin der Vorzug gegeben (Niggemann et al., 1999). Abhängig von verabreichter Dosis und individueller Disposition kommt es zum Abfall der FEV_1 und zu Veränderungen der Ventilation. Bei Patienten mit bronchialer Überempfindlichkeit treten die genannten Veränderungen in stärkerem Ausmaß und bereits bei niedrigeren Konzentrationen auf (Meessen et al., 1997). Über die Veränderungen der Ventilation unter HCT und MCT besteht in der Literatur Uneinigkeit. Einige Autoren fanden einen Anstieg des Atemminutenvolumens (Chadha et al., 1984; Savoy et al., 1988), andere Autoren konnten keine Veränderungen der Ventilation während MCT oder HCT nachweisen (Savoy et al., 1981; Loughheed et al., 1993). (Stromberg and Gustafsson, 1993) zeigten für die Hälfte ihrer Patienten einen Anstieg des AMV während HCT. Bei der anderen Hälfte („ventilatory nonresponders“) traten keine Veränderungen oder sogar ein Abfall des AMV auf. Als Ursache für die gegensätzlichen Effekte auf die Ventilation werden von (Meessen et al., 1997) verschiedene gleichzeitig stattfindende Mechanismen verantwortlich gemacht: So führt einerseits die Histamin-induzierte Stimulation von pulmonalen Dehnungsrezeptoren (RARs) zur Zunahme von AMV, AF und AZV, andererseits kommt es durch die Histamin-induzierte Bronchokonstriktion mit Zunahme des Atemwegswiderstandes zu einem Abfall all dieser Parameter. Als Konsequenz aus dem Gesagten lässt sich also nicht vorhersagen, wie sich die Summation der verschiedenen Mechanismen während HCT oder MCT auf die Ventilation des einzelnen Individuums auswirkt.

2.4.2 Provokation mit körperlicher Belastung

Für Patienten mit Asthma bronchiale ist körperliche Belastung ein potenter Stimulus für eine Bronchokonstriktion. Tritt unter Belastung ein FEV_1 -Abfall von $\geq 12\%$ auf, spricht man von belastungsinduziertem Asthma bronchiale (Exercise-induced Asthma, EIA) (Anderson, 1985). Klarheit besteht über die Faktoren, die bei EIA eine Bronchokonstriktion begünstigen: Hohe Atemminutenvolumina sowie niedrige Luftfeuchtigkeit und -temperatur der Inspirationsluft haben einen hohen Wasser- und

Temperaturumsatz am respiratorischen Epithel zur Folge. Je größer der Aufwand, die Inspirationsluft auf die in den Alveolen vorherrschenden Bedingungen zu bringen (37°C, 100% Wasserdampfsättigung), desto stärker das Ausmaß der Bronchokonstriktion (Deal et al., 1979b). Verschiedene Meinungen bestehen über die Mechanismen, die zur Bronchokonstriktion führen: So vertreten (Anderson et al., 1982) und (Smith and Anderson, 1986) die Ansicht, dass die bei körperlicher Belastung auftretende Hyperventilation zu einer Austrocknung der Schleimhäute und damit zu einem Anstieg der Schleimhautosmolarität führt. Die erhöhte Osmolarität hat eine Degranulation von Mastzellen zur Folge. Auch in vitro-Untersuchungen bestätigen die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen durch osmolare Stimuli (Smith et al., 1988). Einen anderen Ansatzpunkt vertreten (McFadden, 1990; McFadden et al., 1999), die die Reaktion des bronchialen Kapillargefäßnetzes auf Temperaturschwankungen für die Bronchokonstriktion verantwortlich machen. Nach diesem Ansatz führen reaktive Hyperämie und Ödembildung in der Wiedererwärmungsphase der Bronchialschleimhaut nach Belastung zur Atemwegsverengung. Andere Autoren halten den alleinigen Wärmeverlust (Deal et al., 1979b; McFadden and Ingram, 1979) oder den alleinigen Wasserverlust (Argyros et al., 1993) des respiratorischen Epithels für den Trigger der Bronchokonstriktion.

2.4.3 Provokation mit Kaltluft

Die Isokapnische Hyperventilation von trockener Kaltluft eignet sich als bronchiales Provokationsverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Asthma bronchiale (Deal et al., 1980; McLaughlin and Dozor, 1983). (Nielsen and Bisgaard, 2000) zeigten, dass die Kaltluftprovokation aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit schon von Kleinkindern toleriert wird. Zur Anwendung kommt trockene Luft mit einem CO₂-Anteil von 5% und einer Temperatur von -10 bis -20°C (Wjst et al., 1993). Die Hyperventilation von Kaltluft führt bei disponierten Patienten zu einer Bronchokonstriktion mit Verschlechterung der Lungenfunktion (Zach and Polgar, 1987). Zur Beurteilung als positiver Test wird von (Reisman et al., 1987) ein FEV₁-Abfall von > 10% empfohlen. Den maximalen Abfall der FEV₁ beobachteten (Reisman et al., 1987) vier Minuten nach Kaltluftprovokation, diesen Zeitpunkt empfehlen die Autoren als cut off zur Unterscheidung von gesunden Kindern und denen mit Asthma bronchiale. Die durch Kaltluftprovokation hervorgerufenen Veränderungen der FEV₁ waren bei (McLaughlin and Dozor, 1983) innerhalb von 8 bis 12 Minuten reversibel.

2.5 Isokapnische Hyperventilation (IHV)

Die zuvor beschriebene Kaltluftprovokation als sensitive und spezifische Methode zur Diagnostik einer bronchialen Hyperreagibilität wird durch die Notwendigkeit der Kühlung (-15 bis -20°C) großer Mengen an Inspirationsluft (60-150 l/min) einerseits und die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung der Isokapnie durch Monitoring der endexpiratorischen CO₂-Konzentration und kontinuierliche CO₂-Zufuhr zur Inspirationsluft andererseits limitiert (Menkes, 1980; Rosenthal, 1984). Auf der Suche nach einem vereinfachten Schema zur bronchialen Provokation wandten (Phillips et al., 1985) die Isokapnische willkürliche Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem inspiratorischen CO₂-Anteil von 5% an. Für diese Anordnung wiesen sie auch annähernd konstante und physiologische alveoläre CO₂-Konzentrationen für Atemminutenvolumina von 40 bis 105 l/min nach, so dass auf ein Monitoring der endexpiratorischen CO₂-Konzentration verzichtet werden konnte. Schon zuvor hatten (Deal et al., 1979a; Deal et al., 1979b) die Hyperventilation von trockener Luft bei Raumtemperatur als nahezu ebenso effektive Methode zur Provokation einer Bronchokonstriktion wie die Kaltluftprovokation bei -20°C ausgewiesen. Bei der Annahme, dass Wärmeverluste des respiratorischen Epithels als wesentlicher pathogenetischer Faktor an der Bronchokonstriktion beteiligt sind (Deal et al., 1979b; McFadden and Ingram, 1979), kommt es durch die Notwendigkeit der Anpassung der Inspirationsluft an alveoläre Verhältnisse (Anwärmung auf Körpertemperatur und Anfeuchtung auf 100% Wasserdampfsättigung) theoretisch zu einem um so größeren Wärmeverlust und damit zu einem um so stärkeren Bronchospasmus, je kühler und trockener die Inspirationsluft ist. Dieser theoretische Vorteil einer möglichst kühlen Inspirationsluft wird jedoch durch einen gegenläufigen Wärmeaustausch in den oberen Luftwegen während der Expiration vermindert (Deal et al., 1979b; Aquilina et al., 1980). So wird die körpertemperierte und wasserdampfgesättigte Expirationsluft an den Oberflächen der oberen Atemwege bereits wieder abgekühlt und Wasser kondensiert an den Schleimhäuten. Auf diese Weise wird ein beträchtlicher Teil der entzogenen Wärme wieder an die Atemwege zurückgegeben und damit das Ausmaß des Wärmeverlustes des respiratorischen Epithels reduziert. Letztendlich ergibt sich im Vergleich einer Kaltfluthyperventilation mit trockener Luft bei -10°C und einer Hyperventilation von trockener Raumluft ein zusätzlicher Wärmeverlust von 15% für das erstgenannte Verfahren. Außerdem führt die Hyperventilation von trockener

Raumluft mit einem AMV von 80 l/min zu einem vergleichbaren Wärmeverlust wie eine Hyperventilation von trockener Luft bei -10°C mit einem AMV von 70 l/min (Phillips et al., 1985). Dieser geringe Unterschied rechtfertigt nach Ansicht der Autoren nicht zusätzlichen Aufwand und zusätzliche Kosten der Kaltluftprovokation. Bei IHV an Patienten mit Asthma bronchiale fanden (Phillips et al., 1985) FEV_{1-} Abfälle, die denen bei Provokation durch körperliche Belastung bei gleichem AMV entsprachen. Der maximale FEV_{1-} Abfall trat mehr als 5 Minuten nach Beendigung der IHV auf. (Phillips et al., 1985) schlussfolgern, dass die IHV als einfache Methode der bronchialen Provokation zur Diagnostik und Beurteilung von Patienten mit belastungsinduziertem Asthma bronchiale eingesetzt werden kann. (Eliasson et al., 1992) verglichen Sensitivität und Spezifität von Methacholinprovokation, Provokation durch körperliche Belastung, Kaltluftprovokation und Isokapnischer Hyperventilation an Patienten mit Asthma bronchiale und Gesunden. Als das am wenigsten sensitive Verfahren stellten sie die Provokation durch körperliche Belastung heraus. Die drei anderen Verfahren unterschieden sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität nicht signifikant voneinander. Abweichungen gab es jedoch verfahrensspezifisch bei der Betrachtung des FEV_{1-} Abfalls, der die zwei Gruppen am besten voneinander separierte. (Eliasson et al., 1992) kommen zu dem Schluss, dass die IHV als einfaches, kostengünstiges Verfahren mit vergleichbarer Sensitivität und Spezifität zur bronchialen Provokation eingesetzt werden kann. Der Abfall der FEV_{1-} , der einen positiven Test kennzeichnet, muß für jedes Verfahren einzeln festgelegt werden. Die Autoren beurteilen einen FEV_{1-} Abfall von 5-10% als verdächtig und einen FEV_{1-} Abfall von $>10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert als beweisend für das Vorliegen einer bronchialen Hyperreaktivität bei der Provokation mit IHV. (Roach et al., 1994) verglichen die Ergebnisse von Methacholinprovokation und Isokapnischer Hyperventilation mit klinischen Symptomen, IgE-Werten und Eosinophilenanzahl an Patienten mit Asthma bronchiale. Eine Korrelation zwischen der Schwere der klinischen Symptome und dem Ergebnis der bronchialen Provokation fanden sie nur für die IHV. (Roach et al., 1994) untermauern die Bedeutung der IHV als sensitive Methode zur Ermittlung einer bronchialen Hyperreagibilität, die gut mit der Stärke der klinischen Symptome korreliert. Sie empfehlen die IHV als physiologische, einfach durchführbare und kostengünstige Alternative zur Methacholinprovokation. Welche Parameter und welche Grenzwerte sich zur Diagnostik des Asthma bronchiale mittels IHV eignen und welches der beste Zeitpunkt für die spirometrischen Messungen im

Anschluss an die IHV ist, wurde von (Hurwitz et al., 1995) untersucht. Wie in der klinischen Praxis üblich, bestätigten sie die FEV₁ als genauesten Parameter zur Differenzierung zwischen Gesunden und Asthmatikern. PEF und MEF₂₅₋₇₅ standen der FEV₁ jedoch nur wenig nach und eignen sich nach ihrer Einschätzung ebenso für die Beurteilung der Reaktion auf IHV. Als geeigneten Grenzwert mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität geben (Hurwitz et al., 1995) einen FEV₁-Abfall von $\geq 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert an. Nach Ansicht der Autoren sollten die spirometrischen Messungen nach bronchialer Provokation bei sechsminütiger IHV 5 und 10 Minuten nach Abschluss der IHV erfolgen. Dabei beziehen sie sich auf Untersuchungen von (Blackie et al., 1990), die einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Verlauf der Reaktion auf IHV und Intensität und Dauer der Provokation herstellten. (Argyros et al., 1995) stellten sich der Frage, ob es eine Refraktärperiode nach IHV gibt. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass in einem bestimmten Zeitraum nach bronchialer Provokation die bronchokonstriktive Antwort auf weitere Provokation vermindert ist. Diesen Zeitraum bezeichneten (Rosenthal et al., 1990) als Refraktärperiode. (Argyros et al., 1995) verglichen dazu die bronchokonstriktiven Antworten nach zwei jeweils unterbrochenen sechsminütigen Hyperventilationen, wobei die zweite IHV erst nach Normalisierung des ersten FEV₁-Abfalls durchgeführt wurde. In einem zweiten Versuch wurde die bronchokonstriktive Antwort einer Serie von drei jeweils kurz unterbrochenen zweiminütigen Isokapnischen Hyperventilationen untersucht. Die Autoren konnten eine Refraktärperiode nach IHV nachweisen, die sich durch eine verminderte bronchokonstriktive Antwort bei späterer Wiederholung der IHV bemerkbar machte. Aus diesem Grund hatte auch eine ununterbrochene sechsminütige IHV eine signifikant stärkere Bronchokonstriktion zur Folge als eine Serie von drei jeweils kurz unterbrochenen zweiminütigen Hyperventilationen. (Argyros et al., 1995) konnten weiterhin keine signifikante Bronchokonstriktion nach Hyperventilationszeiträumen von zwei und vier Minuten feststellen. Beim Versuch die IHV zu standardisieren, verglichen (Argyros et al., 1996) vier verschiedene Hyperventilationsprotokolle. Als besonders effektiv und gut reproduzierbar empfehlen sie die ununterbrochene sechsminütige IHV bei einem AMV in Höhe der 30-fachen Ausgangs-FEV₁. Die Durchführung einer Bronchoprovokation nach diesem IHV-Protokoll wurde auch vom IOC zum Nachweis eines EIA mit Notwendigkeit der Anwendung von β_2 -Mimetika im Vorfeld der Olympischen Spiele in Salt-Lake-City verlangt (Anderson et al., 2001).

2.6 Pathophysiologische Grundlagen der Atmung

2.6.1 Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist zurzeit die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters (Stephan et al., 2001). Die Prävalenz hat in Deutschland in den letzten 30 Jahren erheblich zugenommen und liegt nach aktuellen Studien bei über 10% im Kindesalter. Definiert wird Asthma bronchiale durch die chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreagibilität und variabler Atemwegsobstruktion. Im Kindes- und Jugendalter steht es meist in Zusammenhang mit einer atopischen Disposition (Leupold, 1999). Auslösend wirken im Kleinkindalter am häufigsten virale Infektionen des Respirationstraktes. Im Schulkindalter stehen allergische Reaktionen gegen Hausstaubmilben, Pollen, Tierhaare oder Schimmel im Vordergrund. Bedeutsam sind auch unspezifische Auslöser wie körperliche Belastung, kalte/trockene Luft, Wetterwechsel, Umweltschadstoffe und Tabakrauch. Für das allergische Asthma bronchiale sind polytopische genetische Einflussfaktoren nachgewiesen. Die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren (Histamin, Leukotrienen, Interleukinen) aus Mastzellen, Eosinophilen und Makrophagen führt im akuten Stadium zur Kontraktion der Bronchialmuskulatur, zu lokaler Blutstauung, zum Schleimhautödem und zur Sekretion von zähem Schleim. Langfristig kommt es zu degenerativen Epithelveränderungen, zur Vermehrung von Bronchialdrüsen, zur Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur, zur Verdickung der Basalmembranen und schließlich zur Fibrosierung der Bronchialschleimhaut (Magnussen und Kanzow, 2002). Typische Symptome der Erkrankung sind anfallsartig auftretende, vorwiegend expiratorische Atemnot, Husten, Giemen und die Produktion eines glasig-zähen Sputums (Wettengel et al., 1998). Bei Kleinkindern kann auch ein persistierender, meist trockener und oft nächtlicher Husten einziges Symptom sein. Für das tägliche Monitoring der Atemwegsobstruktion eignen sich Peak-flow-Protokolle. Lungenfunktionsuntersuchungen zeigen eine obstruktive Ventilationsstörung mit Überblähung der Lunge. Die bronchiale Obstruktion ist bei Patienten mit Asthma bronchiale durch Gabe von β_2 -Mimetika typischerweise gut reversibel. Bronchiale Provokationstests sind nützliche Instrumente in der Diagnostik und im Therapiemanagement des Asthma bronchiale (Liu et al., 2004).

2.6.2 Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Rasse. Molekulargenetisch liegt ihr ein Gendefekt im CFTR-Gen auf Chromosom 7q31-32 zugrunde, der zu einem Defekt in einem für den transmembranösen Ionenfluss verantwortlichen Glykoprotein führt (Tümmler und Lindemann, 2004). Am Atemwegsepithel führt der CFTR-Defekt über eine zu geringe zelluläre Chloridsekretion und vermehrte Natriumrückresorption zu einer Dehydratation und Viskositätszunahme seröser und muköser Sekrete. Die resultierende Störung der mukoziliären Clearance ebnet den Weg für eine chronische bronchiale Obstruktion und Infektion der Atemwege (Paul et al., 2001; Boat, 2004). Patienten mit Mukoviszidose fallen in der Regel durch einen chronisch produktiven Husten und eine Gedeihstörung auf. Daneben ist die pulmonale Infektion mit CF-typischen Keimen wie *Staphylokokkus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* wegweisend für die Erkrankung (Ratjen, 2004). Die chronische bakterielle Infektion ruft komplexe Entzündungsmechanismen hervor, die zur fortschreitenden Destruktion des Lungengewebes mit Ausbildung von Bronchiektasen und Stabilitätsverlust der Bronchialwände führen. Die Entwicklung atelektatischer, emphysematischer und fibrotischer Bezirke hat einen progredienten Verlust funktionstüchtigen Lungengewebes und eine zystisch-fibrotische Degeneration der Lunge zur Folge. Die zunehmende respiratorische Insuffizienz mit chronischer Hypoxie und Erschöpfung der Atemmuskulatur ist der wichtigste lebensbegrenzende Faktor der Mukoviszidose (Griese et al., 2004). Andere häufig von der Erkrankung betroffene Organsysteme sind Pankreas, Gallenwege, Darm und Geschlechtsorgane. Lungenfunktionsuntersuchungen zeigen bei jungen Patienten mit Mukoviszidose das typische Muster einer obstruktiven Ventilationsstörung. Ein Abfall der Flüsse in den mittleren und kleinen Atemwegen spiegelt die initial vor allem periphere Obstruktion wider. Im Gegensatz zu Patienten mit Asthma bronchiale spricht die bronchiale Obstruktion bei Patienten mit Mukoviszidose weniger auf Bronchodilatoren an. Im Verlauf der Lungenerkrankung kommt es frühzeitig zu einem Anstieg des Residualvolumens und der funktionellen Residualkapazität. Restriktive Ventilationsstörungen mit Abfall der Vitalkapazität und Totalen Lungenkapazität korrelieren mit einer ausgedehnten Lungenerkrankung und -fibrose und sind daher erst später im Verlauf zu finden (Boat, 2004).

3 Ziele der Arbeit

Die pädiatrische Lungenfunktionsdiagnostik ist insbesondere bei allen Lungenfunktionsuntersuchungen mit forcierten Manövern oder vorgegebenen Ventilationsgrößen limitiert durch das altersabhängig eingeschränkte Kooperationsvermögen von Kindern. Leiden Kinder zudem noch an schweren Erkrankungen der Lungen werden etablierte pulmonale Belastungsuntersuchungen und bronchiale Provokationstests nahezu unmöglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Evaluation der Isokapnischen Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem CO₂-Anteil von 5% als milde pulmonale Belastungsuntersuchung. Untersucht wurden Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose. Eine dritte Gruppe von pulmonal gesunden Probanden diente als Kontrolle. Um die Durchführbarkeit der Isokapnischen Hyperventilation an pädiatrischen Patienten zu gewährleisten, lag das besondere Interesse dieser Arbeit in der Aufzeichnung impulsoszillometrischer Daten. Die Impulsoszillometrie ermöglicht die kontinuierliche, wenig belastende und nahezu mitarbeitsunabhängige Untersuchung der Lungenfunktion.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Eignet sich unsere Methode der Isokapnischen Hyperventilation als einfach durchzuführende und milde pulmonale Belastungsuntersuchung?

Eignet sich die Impulsoszillometrie zur Erfassung des Auftretens und der Dynamik pulmonaler Veränderungen während Isokapnischer Hyperventilation?

Sind unterschiedliche oder krankheitsspezifische Veränderungen bei überwiegend obstruktiven (Asthma bronchiale), gemischt obstruktiv/restriktiven Erkrankungen (Mukoviszidose) und pulmonal gesunden Probanden während Isokapnischer Hyperventilation nachweisbar?

Wie kann unsere Methode der Isokapnischen Hyperventilation aus den Erfahrungen dieser Arbeit optimiert werden und welche zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten bieten sich?

4 Material und Methoden

4.1 Probanden und Patienten

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Daten von 167 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder die Diagnose eines Asthma bronchiale oder einer Mukoviszidose gestellt war oder die als gesunde Vergleichsgruppe in die Untersuchung eingingen. Die drei Gruppen sind in der gesamten Arbeit wie folgt farblich gekennzeichnet:



Der Zeitraum zur Akquirierung der Daten erstreckte sich von November 2001 bis April 2003. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt.

4.1.1 Kollektiv der Gesunden

Die 47 Gesunden setzen sich aus 24 weiblichen (51%) und 23 männlichen (49%) Probanden zusammen, deren Anamnese hinsichtlich akuter und chronischer Lungenerkrankungen negativ war. Ausgeschlossen wurden ebenso Probanden mit:

- atopischen Erkrankungen
- schwerer Adipositas
- bekanntem zerebralen Anfallsleiden
- anderen akuten oder chronischen Erkrankungen, die Einfluss auf die Lungenfunktion haben können
- Einschränkungen in den gleichzeitig durchgeführten Standard-Lungenfunktionsuntersuchungen (Spirometrie, Bodyplethysmographie).

Weiterhin wurde eine grundlegende Mitarbeitsfähigkeit, also die Möglichkeit, unter Anleitung die Manöver der Lungenfunktionuntersuchung durchführen zu können, verlangt. Die untersuchten Probanden waren pulmologisch unbeeinträchtigte Patienten der Universitätskinderklinik Jena, Kinder von Klinikangehörigen oder Bekannte der Doktorandin. Im Folgenden werden die Altersverteilung (Abb. 3) und wichtige Kenngrößen (Tab. 1) der gesunden Probanden aufgezeigt. Eine Unterteilung der Probanden nach dem Geschlecht wird im Weiteren nicht mehr vorgenommen, hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Altersverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede.

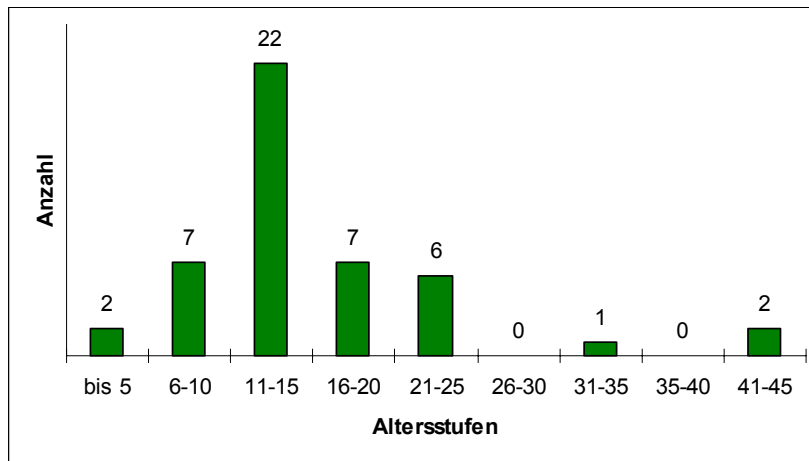


Abb. 3: Altersverteilung der gesunden Probanden

Tab. 1: Kenngrößen der gesunden Probanden

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m²]
MW±SD	15.9 ± 8.2	159.9 ± 19.7	51.5 ± 17.5	19.5 ± 3.6

4.1.2 Kollektiv der Patienten mit Asthma bronchiale

Das Kollektiv der 87 Patienten mit Asthma bronchiale setzt sich aus 41 weiblichen (47%) und 46 männlichen (53%) Probanden zusammen. Alle 87 Patienten entstammen dem Patientengut der Asthmaambulanz der Universitätskinderklinik Jena und wurden im Zeitraum der Datensammlung regelmäßig in dieser Einrichtung betreut. Patienten mit Asthma bronchiale die das 18. Lebensjahr vollendet haben, werden üblicherweise nicht mehr in pädiatrischen Einrichtungen sondern in entsprechenden Erwachsenenzentren betreut und sind deshalb in unserem Kollektiv deutlich unterrepräsentiert. In Abb. 4 und Tab. 2 sind wiederum die Altersverteilung und wichtige Kenngrößen der Population zusammengefasst. Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Altersverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede.

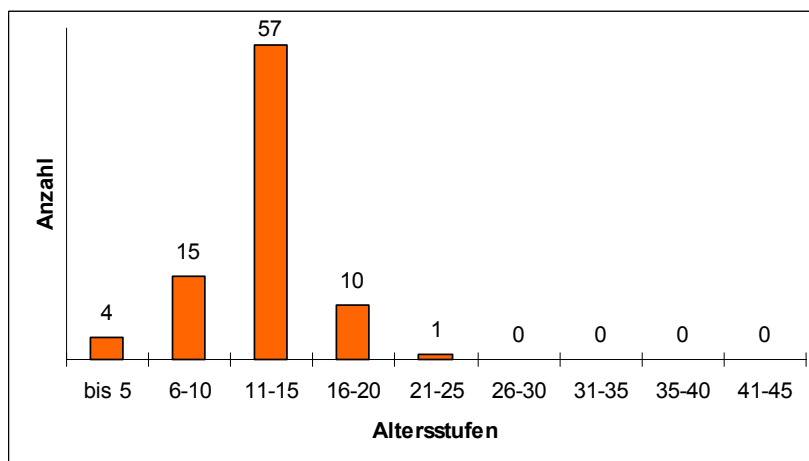


Abb. 4: Altersverteilung der Patienten mit Asthma bronchiale

Tab. 2: Kenngrößen der Patienten mit Asthma bronchiale

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]
MW±SD	12.2 ± 3.2	155.0 ± 18.5	49.6 ± 17.7	19.9 ± 3.9

Bei den untersuchten Patienten mit Asthma bronchiale wurde der Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung festgehalten. Dieser ergibt sich nach Wettengel et al. (1998) in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Symptome (Dyspnoe, Husten) und der Lungenfunktion im beschwerdefreien Intervall. Patienten, die schon seit längerer Zeit an der Asthmaambulanz der Universitätskinderklinik Jena angebunden waren, wurden vor allem nach der für die Stabilität notwendigen medikamentösen Therapie eingeteilt. Hinsichtlich des Asthma-Schweregrades setzt sich die Patientengruppe wie folgt zusammen (Tab. 3):

Tab. 3: Asthma-Schweregrad der Patienten mit Asthma bronchiale

Stufe	Bezeichnung	Anzahl	Symptome		FEV1 / PEF
			Tag	Nacht	
1	intermittierend	23	< 6 x / Jahr		> 80 % *
2	persistierend mild	53	< 1 x / Woche	< 2 x / Monat	> 80 % *
3	persistierend mittelschwer	11	> 1 x / Woche	> 2 x / Monat	60 - 80 % *
4	persistierend schwer	keine	meist		< 60 % *

* = Prozent des persönlichen Bestwertes

4.1.3 Kollektiv der Patienten mit Mukoviszidose

Das Kollektiv der 33 Patienten mit Mukoviszidose setzt sich aus 15 weiblichen (45%) und 18 männlichen (55%) Probanden zusammen. Alle 33 Patienten entstammen dem Patientengut des Mukoviszidosezentrums der Universitätskinderklinik Jena und wurden im Zeitraum der Datensammlung regelmäßig in dieser Einrichtung betreut. Betreuungsmöglichkeiten in internistischen Erwachsenenambulanzen etablieren sich für volljährige Patienten mit Mukoviszidose aufgrund der erst in den letzten Jahren gestiegenen Lebenserwartung nur langsam (Sens et al., 2001a; Sens et al., 2001b; Hirche et al., 2003). Eine Betreuung erwachsener Mukoviszidosepatienten durch pädiatrische Einrichtungen ist somit oft noch die Norm und spiegelt sich auch in unseren Daten wider. In Abb. 5 und Tab. 4 sind Altersverteilung und wichtige Kenngrößen der Population dargestellt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Altersverteilung gab es nicht, so dass auf eine nach Geschlechtern getrennte graphische Darstellung verzichtet wurde.

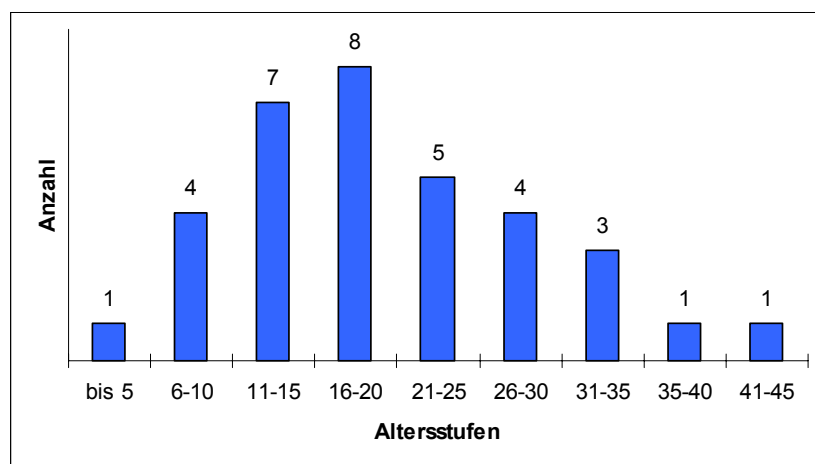


Abb. 5: Altersverteilung der Patienten mit Mukoviszidose

Tab. 4: Kenngrößen der Patienten mit Mukoviszidose

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]
MW±SD	19.9 ± 9.6	161.0 ± 19.9	49.2 ± 14.4	18.4 ± 2.9

Bei den untersuchten Patienten wurde der Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung anhand des Shwachman-Scores festgehalten. Der Shwachman-Score als klinischer Score beinhaltet 4 Kategorien mit jeweils 25 maximal möglichen Punkten: 1. Allgemeine Aktivität, 2. Klinischer Befund, 3. Ernährungszustand und Gedeihen 4. Röntgenbefund (Shwachman and Kulczycki, 1958; Kraemer, 2001). In unserer Untersuchung sind Röntgenbefunde nicht zur Einstufung in den Shwachman-Score herangezogen worden. Es ergeben sich dadurch entsprechend niedrigere Punktzahlen (Tab. 5):

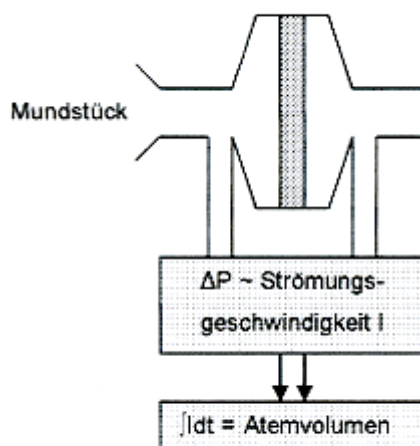
Tab. 5: Shwachman-Score der Patienten mit Mukoviszidose

Schweregrad	1	2	3	4	5
Einstufung	sehr gut	gut	mild	moderat	schwer
Punkte ohne Röntgen	65-75	53-64	42-52	31-41	<30
Anzahl	20	6	2	4	1

4.2 Messgeräte und Messprinzipien

4.2.1 Forcierte Spirometrie

Die Spirometrie beinhaltet Atemmanöver bei ruhiger (Ruhespirometrie) und forcierter (Forcierte Spirometrie) Atmung. Die hier eingesetzte Forcierte Spirometrie beruht auf dem Prinzip der Pneumotachographie (Abb. 6). Dabei werden Atemstromstärken gemessen. Ein Pneumotachograph besteht aus einem Rohr mit einem eingebauten durchlässigen Strömungswiderstand (Sieb). Strömt Atemluft durch das Rohr, entsteht zwischen dessen Anfang und Ende eine kleine Druckdifferenz, die mit Hilfe eines Differenzdruckwandlers aufgenommen und elektronisch verstärkt wird. Da nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (Abb. 6) die Druckdifferenz pro Längeneinheit zur Strömungsgeschwindigkeit proportional ist (Thews, 1997), kann nach Eichung die Strömungsgeschwindigkeit direkt ermittelt werden. Durch Integration erhält man das entsprechende Atemvolumen.



Hagen-Poiseuille-Gesetz:

$$I = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

I = Strömungsgeschwindigkeit

ΔP = Druckdifferenz

r = Innenradius

η = Viskosität

l = Länge des Rohres

Abb. 6: Schema eines Pneumotachographen und Hagen-Poiseuille'sches Gesetz

Abb. 7 zeigt die durch Ruhespirometrie ermittelbaren statischen Atemvolumina und die durch Forcierte Spirometrie ermittelbaren dynamischen Atemvolumina und Atemflusswerte.

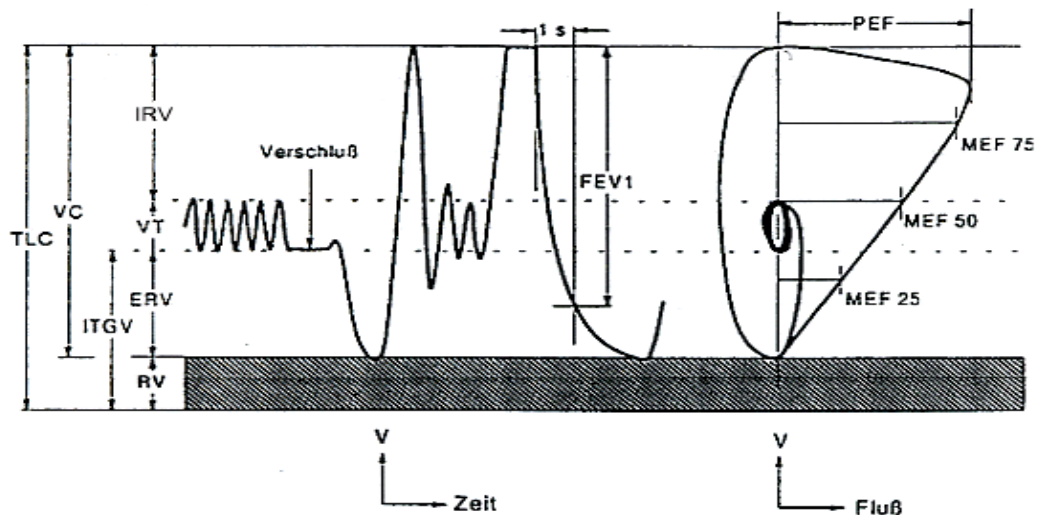


Abb. 7: Darstellung der statischen und dynamischen Atemvolumina sowie der Atemflusswerte (Kraus, 1999)

Nachfolgend werden die Parameter der Ruhespirometrie und der Forcierten Spirometrie erläutert (Schmidt, 1990; Thews, 1997).

Statische Atemvolumina:

- VT Atemzugvolumen (tidal volume)
= In- bzw. Expirationsvolumen in Ruhe
- IRV Inspiratorisches Reservevolumen
= Volumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann
- ERV Expiratorisches Reservevolumen
= Volumen, das nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann
- IVC Inspiratorische Vitalkapazität
= Volumen, das nach maximaler Expiration maximal (und schnell) eingeatmet werden kann
- EVC Expiratorische Vitalkapazität
= Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann
- TLC Totale Lungenkapazität
= Volumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet
- RV Residualvolumen
= Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge zurückbleibt

- ITGV Intrathorakales Gasvolumen
= Volumen, das nach normaler Expiration in der Lunge zurückbleibt, entspricht der Funktionellen Residualkapazität (FRC)

Dynamische Atemvolumina:

- FEV₁ Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
= Volumen, das in einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann
- FEV_{1%IVC} Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde als prozentualer Anteil an der inspiratorischen Vitalkapazität
-> ermöglicht bei eingeschränkter FEV₁ die Differenzierung zwischen obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung
- FVC Forcierte Vitalkapazität
= Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal schnell ausgeatmet werden kann
- AMV Atemminutenvolumen
= Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz pro Minute
- AGW Atemgrenzwert
= maximale willkürliche Ventilation

Atemflusswerte:

- MEF₂₅ = maximaler expiratorischer Fluss zum Zeitpunkt, zu dem noch 25 %
- MEF₅₀ = maximaler expiratorischer Fluss zum Zeitpunkt, zu dem noch 50 %
- MEF₇₅ = maximaler expiratorischer Fluss zum Zeitpunkt, zu dem noch 75 % der IVC in der Lunge enthalten sind
- PEF peak expiratory flow (expiratorischer Spitzenfluss)

4.2.2 Impulsoszillometrie

Die Impulsoszillometrie (IOS) in ihrer heutigen Form ist eine seit Ende der 90er Jahre klinisch etablierte Methode, die die konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik sinnvoll ergänzt. Weil sie nahezu unabhängig von der Mitarbeit des Untersuchten ist (Smith et al., 1997), eignet sie sich besonders für pädiatrische, geriatrische, arbeits- und veterinärmedizinische Fragestellungen (Smith et al., 2005). Die Bewertung und Differenzierung der Lunge erfolgt in vollem Umfang unter Ruhebedingungen, das heißt unter Spontanatmung des Probanden und kann daher auch Aussagen bei respiratorisch beeinträchtigten Patienten treffen. Die Impulsoszillometrie dient

ebenso wie die Ganzkörperplethysmographie der Ermittlung von Atemwiderständen, die in der Lungenmechanik aus Druck-Flow-Verhältnissen bestimmt werden. Während die Bodyplethysmographie die durch Atmung erzeugten Strömungen (Flow) und Drücke zur Widerstandsberechnung heranzieht, wird bei der IOS das Druck-Flow-Signal von einem externen Generator erzeugt und die Reaktion des pulmonalen Systems darauf gemessen.

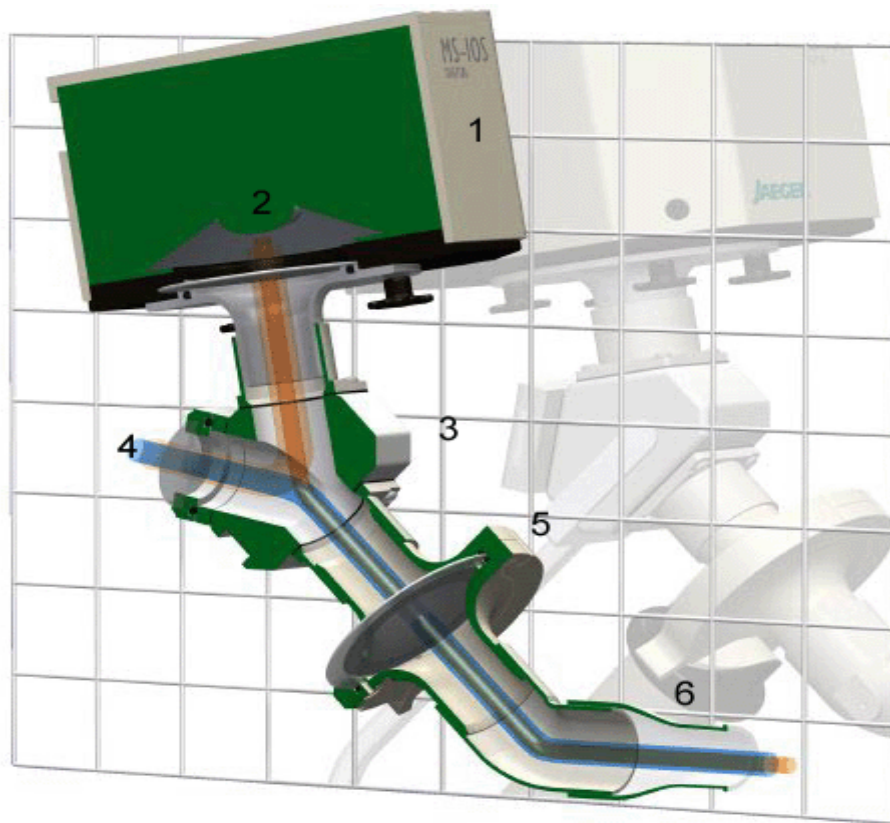


Abb. 8: Prinzip der Impulsoszillometrie (Smith und Vogel, 2000)

Als Impulsgenerator dient ein Lautsprecher (1 in Abb. 8). Durch Ansteuerung mit einem rechteckigen Spannungsverlauf wird die Membran des Lautsprechers (2 in Abb. 8) zwischen den beiden maximalen Auslenkpositionen hin und her bewegt. Dies erzeugt ein Verschiebevolumen von etwa 40 ml, welches als spikeförmiges Drucksignal der Spontanatmung aufgelagert wird. Die ungestörte Atmung von Außenluft wird durch ein Y-Stück (3 in Abb. 8) ermöglicht. Der Abschlusswiderstand (4 in Abb. 8) von $< 0.1 \text{ kPa/l/s}$ bestimmt zusammen mit der Spannungsvorgabe des Lautsprechers die Druckamplitude, die am respiratorischen System angreift. Die erzeugte Druckamplitude wird durch den Widerstand des pulmonalen Systems moduliert. So wird ein hoher Atemwegswiderstand einen großen Druckanstieg verbunden mit geringer Strömung erzeugen und umgekehrt. Strömung (Flow) und

Druck werden durch zwei separate Sensoren (die Strömung durch einen Pneumotachographen, der Druck durch einen Munddrucksensor) zwischen Proband und Impulsgenerator registriert (5 in Abb. 8). Der Proband atmet über ein austauschbares Mundstück (6 in Abb. 8). Um eine Mundatmung zu gewährleisten, wird wie bei anderen Lungenfunktionsuntersuchungen auch, die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen. Die Druck-Flow-Relation heißt **Impedance Z** und ist ein Maß für den Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems. Es gilt die Beziehung:

$$\underline{Z} = R + jX = R + j\left(\omega I - \frac{1}{\omega C}\right)$$

$|\underline{Z}| = \sqrt{R^2 + X^2}$. Die Impedance Z setzt sich wie folgt zusammen (Abb. 9):

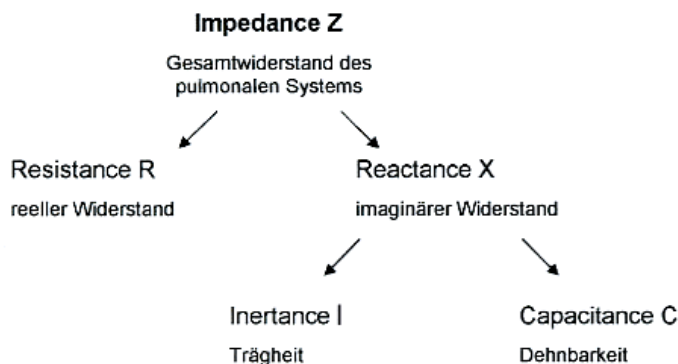


Abb. 9: Wichtige Parameter der Impulsoszillometrie (Kraus, 1999)

Die **Resistance R** entspricht dem realen Anteil der Impedance. Sie stellt den Strömungswiderstand in den Atemwegen und die viskösen Widerstände von Lunge und Thorax dar. Die Resistance wird bei Frequenzen von 5 bis 35 Hertz gemessen, wobei die Resistance bei 5 Hz ein Maß für den totalen und die Resistance bei 20 Hz ein Maß für den proximalen Atemwegswiderstand darstellt. Die Abb. 10 zeigt den normalen Verlauf der Resistance im betrachteten Frequenzspektrum.

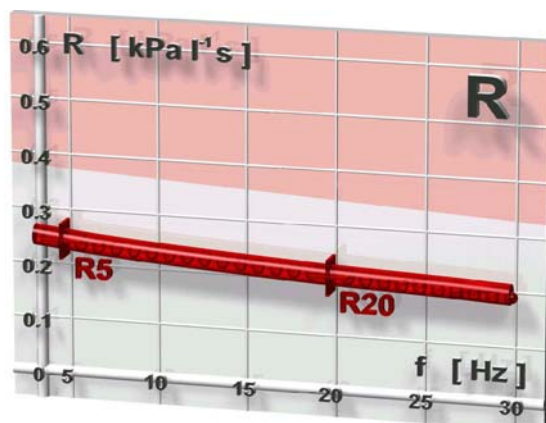


Abb. 10: Frequenzabhängigkeit der Resistance (Smith und Vogel, 2000)

Die **Reactance X** entspricht dem imaginären Anteil der Impedance. Sie entsteht erst durch die Atmung und ist von den dabei auftretenden Druck- und Strömungsänderungen abhängig. Die Reactance wird ebenso wie die Resistance bei Frequenzen von 5 bis 35 Hertz betrachtet. Die größte Bedeutung kommt der Reactance bei 5 Hz zu, dort bezeichnet man sie als distale kapazitive Reactance. Sie sagt etwas über die Dehnbarkeit des peripheren Lungenparenchyms aus. Pathologisch erniedrigte Werte weisen auf eine Restriktion oder Überblähung hin (Smith et al., 2005). Den Nulldurchgang der Reactance bezeichnet man als Resonanzfrequenz F_{res} . Sie ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung einer bronchialen Hyperreagibilität. Die Abb. 11 zeigt den normalen Verlauf der Reactance im betrachteten Frequenzspektrum.

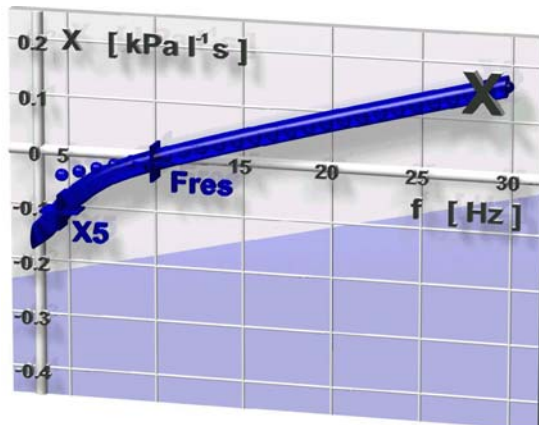


Abb. 11: Frequenzabhängigkeit der Reactance (Smith und Vogel, 2000)

Die Reactance setzt sich aus zwei weiteren Komponenten, der **Inertance I** und der **Capacitance C** zusammen. Die Inertance ist ein Maß für die Trägheit der Luftsäule, die sich in den oberen Atemwegen bewegt und spielt vor allem bei hohen Frequenzen eine Rolle. Die Capacitance steht für Widerstände, die durch Dehnung von Bronchialsystem, Lunge und Thoraxwand entstehen und ist Voraussetzung für die in erster Linie passive Expiration (Elastic Recoil). Impedance, Resistance und Reactance werden als Spektralparameter bezeichnet, da sie durch schnelle Fourier-Transformation der Primärdaten Druck und Flow aus der Zeitebene in ein Frequenzspektrum entstehen.

4.3 Vorbereitung und Durchführung der Messungen

4.3.1 Vorbereitung

Alle untersuchten Probanden und Patienten nahmen freiwillig an der Untersuchung, speziell an der Isokapnischen Hyperventilation eines trockenen ungekühlten und mit 5% CO₂ angereicherten Gasgemisches über 2½ Minuten, teil. Alle Teilnehmer, bei Kindern und Jugendlichen unterhalb des 18. Lebensjahres auch deren Eltern, wurden im Gespräch und mit Hilfe eines standardisierten Aufklärungsbogens über den Ablauf und Zweck der Messungen informiert, das Einverständnis zur Untersuchung wurde schriftlich eingeholt. Die Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose wurden gebeten, Inhalationen und Medikamente mit bekanntem Einfluss auf die Lungenfunktion (inhalative und systemische Bronchodilatoren und Kortikosteroide) am Untersuchungstag vor den Lungenfunktionsuntersuchungen wegzulassen. Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, speziell Mukoviszidosepatienten mit fortgeschrittener Erkrankung, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Alle Teilnehmer wurden auf den jederzeit möglichen Abbruch der Messungen bei Luftnot oder Beschwerden anderer Art hingewiesen. Alle Untersuchten wurden gemessen und gewogen, außerdem wurde das Alter zum Untersuchungszeitpunkt festgehalten. Dies ist für die Berechnung der individuellen Referenzwerte der verschiedenen Lungenfunktionsparameter unumgänglich. Die verschiedenen Messgeräte im Lungenfunktionslabor wurden täglich, unter Beachtung von Zimmertemperatur und Luftdruck, nach den gerätespezifischen Standards geeicht.

4.3.2 Durchführung

Vor den impulsoszillometrischen Messungen stand die Evaluation der Ausgangslungenfunktion durch Gewinnung bodyplethysmographischer und spirometrischer Daten aller Untersuchten am volumenkonstanten Bodyplethysmographen BodyScope der Firma Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer. Die Durchführung der Bodyplethysmographie und Ruhespirometrie erfolgte nach üblicher Vorgehensweise und Instruktion der Probanden / Patienten und diente ausschließlich der Beurteilung der Ausgangslungenfunktion (Kontrollgruppe) beziehungsweise entsprach dem üblichen Procedere im Rahmen der Asthma- und Mukoviszidose-Sprechstunde. Die dabei erhobenen Daten wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Gesunde Probanden, die deutlich abweichende Messwerte lieferten,

wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Nach Wechsel an das IOS-MasterScreen-System der Firma VIASYS Healthcare GmbH, Höchberg und Einweisung in den Ablauf wurden alle Probanden folgendem Untersuchungsprotokoll unterzogen. Die Messungen erfolgten zügig hintereinander.

1. IOS während ruhiger Atmung von Raumluft über 30 Sekunden
2. Forcierte Spirometrie (2x)
3. IOS während IHV über 150 Sekunden
4. IOS während ruhiger Atmung von Raumluft über 30 Sekunden
5. Forcierte Spirometrie (2x)

Der für die Isokapnische Hyperventilation gewählte Zeitraum von 150 Sekunden ergab sich durch die technischen Vorgaben des IOS-MasterScreen-Systems, welches ununterbrochene Messungen über maximal diesen Zeitraum erlaubte. Als Reservoir für das mit 5% CO₂ angereicherte Inspirationsgas bei IHV kam ein Kunststoffbeutel der Firma PARI GmbH, Starnberg mit einem Volumen von 5 Litern zum Einsatz. Dieser wurde zwischen Abschlusswiderstand (4 in Abb. 8) und Y-Stück (3 in Abb. 8) des IOS-MasterScreen-Systems eingesetzt und aus einer Druckluftflasche der Firma Linde Gas AG, Leuna kontinuierlich mit Gas gefüllt. Es wurde ein für die Studie hergestelltes und vom Hersteller auf die korrekte Zusammensetzung geprüftes Gas aus synthetischer Luft mit einem CO₂-Anteil von 5% verwendet. Der Gasstrom wurde durch den Untersucher manuell so reguliert, dass das Reservoir stets ausreichend gefüllt blieb und somit ein ausreichendes Inspirationsvolumen garantiert war.

4.4 Auswertung

4.4.1 Forcierte Spirometrie

Die Forcierte Spirometrie wurde vor und nach Isokapnischer Hyperventilation durchgeführt. Es wurden jeweils zwei vergleichbare Fluss-Volumen-Kurven aufgezeichnet (Abb. 12), um die maximale Anstrengung bei der Messung zu dokumentieren. Die Kurve mit der jeweils besten FEV₁ wurde für die weitere Auswertung verwendet. Um unsere jüngsten Probanden und Patienten zur Mitarbeit zu motivieren, wurden die im IOS-MasterScreen-System vorhandenen Animationen, z.B. das Ausblasen von Kerzen oder das Aufblasen eines Ballons, verwendet. Da der Nutzen solcher Animationen umstritten ist (Gracchi et al., 2003), wurde auf deren

Anwendung jedoch nach Möglichkeit verzichtet. In Abb. 12 sind zwei typische Fluss-Volumen-Kurven, wie sie bei Forcierter Spirometrie aufgezeichnet werden, dargestellt.

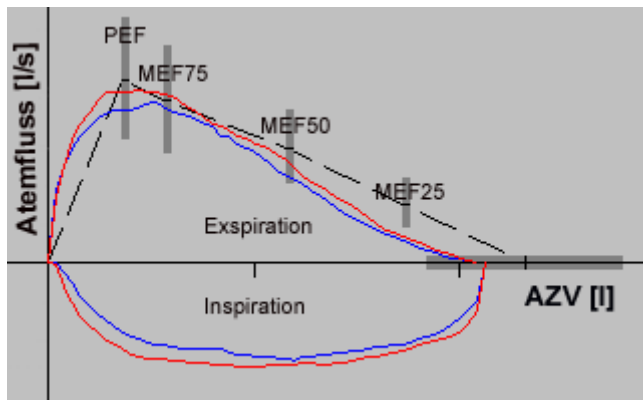


Abb. 12: Forcierte Spirometrie

4.4.2 Impulsoszillometrie

Die impulsoszillometrische Messung liefert für jeden Parameter jeweils einen gemittelten Wert über den Zeitraum der Messung. So entsteht z.B. bei der IOS während ruhiger Atmung von Raumluft über 30 Sekunden ein Messwert für den Parameter R5 und ebenso entsteht nur ein Messwert für R5 bei der IOS während IHV über 150 Sekunden. Da mit nur einem Messwert pro Parameter jedoch keine Aussagen über die Dynamik der Parameter während IHV über 150 Sekunden gemacht werden können, wurde eine Unterteilung des Untersuchungszeitraumes in fünf Abschnitte zu je 30 Sekunden (entsprechend der IOS während ruhiger Atmung) vorgenommen (Abb. 13 und Abb. 14). Vor der Auftrennung des Gesamt-Messzeitraumes von 150 Sekunden stand die visuelle Kontrolle der Aufzeichnung und manuelle Elimination von Schluck-, Husten- und vokalen Artefakten sowie Abgängen vom Mundstück. Die Artefakterkennung erfolgte anhand des Kurvenverlaufes der Impedance Z5 (Abb. 13), diese stellen sich dort als hohe Spitzen dar. Abgänge vom Gerät wurden durch Unterbrechung der Aufzeichnung von Volumen- und Impedancekurve (Abb. 13) erkannt. Bei sehr artefaktreichen Aufzeichnung, wie sie bei kleinen Kindern vorkommt, wurde nach Absprache mit der Firma VIASYS Healthcare GmbH, Höchberg darauf geachtet, dass mindestens zwei zusammenhängende Atemzüge pro 30s-Abschnitt in die weitere Auswertung eingingen. Im Beispiel der Abb. 13 finden sich keine Artefakte oder Geräteabgänge, so dass der gesamte Kurvenverlauf übernommen werden konnte.

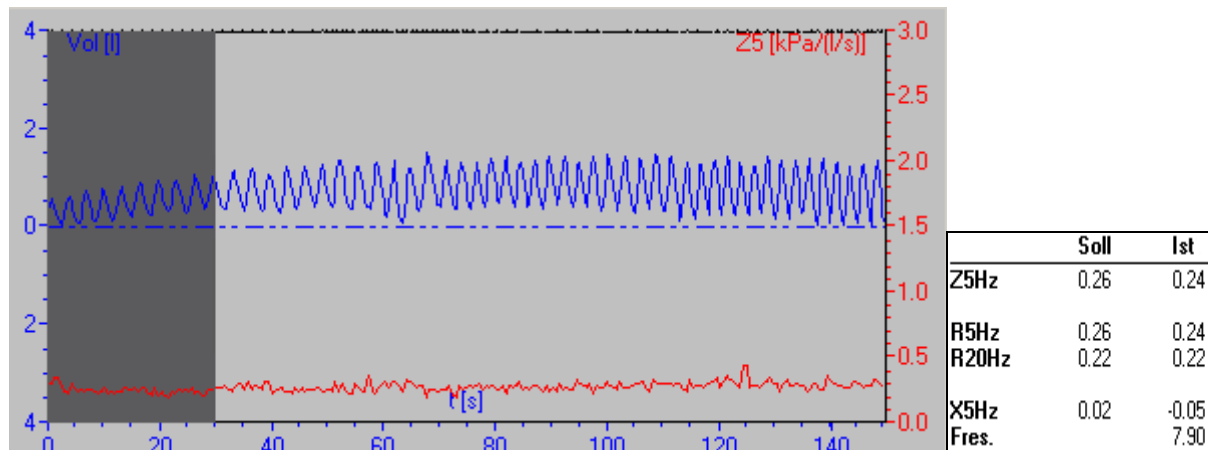


Abb. 13: Aufzeichnung IOS bei IHV (150 Sekunden) mit entsprechenden Parametern und schon vorgenommener Markierung des ersten 30 s-Abschnittes

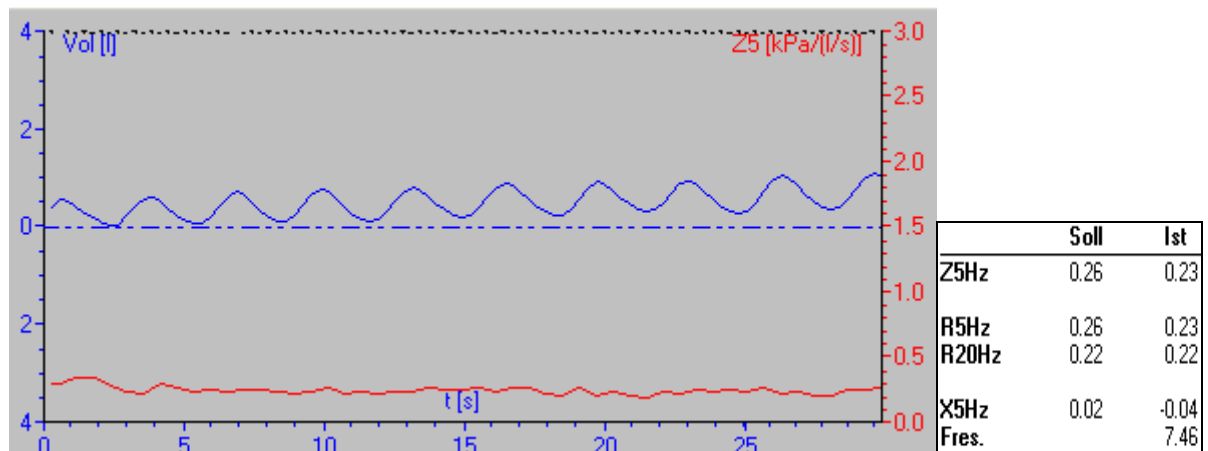


Abb. 14: Abschnitt 30 s mit neu berechneten Parametern

Zusammen mit den impulsoszillometrischen Messungen bei ruhiger Atmung von Raumluft vor und nach IHV ergeben sich nun insgesamt 7 Messzeiträume über je 30 Sekunden, in denen nun jeder Parameter einzeln vorliegt und in die weitere Auswertung eingehen konnte. Die 7 Messzeiträume sind im Ergebnisteil wie folgt gekennzeichnet:

- IOS bei ruhiger Atmung von Raumluft über 30 Sekunden = **prä**
- IOS bei IHV: Zeitraum 0 – 30. Sekunde = **30s** (1. Phase der Hyperventilation)
- IOS bei IHV: Zeitraum 30. – 60. Sekunde = **60s** (2. Phase der Hyperventilation)
- IOS bei IHV: Zeitraum 60. – 90. Sekunde = **90s** (3. Phase der Hyperventilation)
- IOS bei IHV: Zeitraum 90. – 120. Sekunde = **120s** (4. Phase der Hyperventilation)
- IOS bei IHV: Zeitraum 120. – 150. Sekunde = **150s** (5. Phase der Hyperventilation)
- IOS bei ruhiger Atmung von Raumluft über 30 Sekunden = **post**

4.4.3 Besonderheiten beim Vergleich von Lungenfunktionsuntersuchungen

Bei Lungenfunktionsuntersuchungen werden die Messwerte jedes Parameters (Istwerte) auf individuelle Referenzwerte (Sollwerte) bezogen, die abhängig von Alter, Geschlecht, Körperhöhe und Körpergewicht variieren (Abb. 15). Nur so ist ein interindividueller Vergleich der Lungenfunktionen verschiedener Personen möglich. Auch bei longitudinalen Lungenfunktionsmessungen eines (wachsenden und älter werdenden) Patienten muss sich die Beurteilung der Messwerte im Verlauf an den jeweils gültigen Referenzwerten orientieren. In der vorliegenden Studie wurden die prozentualen Abweichungen der Istwerte von den Sollwerten als Grundlage für die statistischen Untersuchungen herangezogen. Dabei wurde in den meisten Fällen der Sollwert einer Abweichung von 0% gleichgesetzt. Auf diese Weise erhält man positive prozentuale Abweichungen, wenn die Istwerte über den Sollwerten liegen und negative prozentuale Abweichungen, wenn die Istwerte unter den Sollwerten liegen. Die Interpretation richtet sich jeweils nach der Bedeutung des Parameters. Bei spirometrischen Parametern wie der FEV₁ bedeuten positive Abweichungen "gute Werte" (z.B. normale Lungenfunktion) (s. Beispiel Abb. 15) und negative Abweichungen "schlechte Werte" (z.B. obstruktive Ventilationsstörung). Bei Atemwegswiderständen wie der Resistance zeigen positive Abweichungen einen erhöhten Atemwegswiderstand (z.B. obstruktive Ventilationsstörung) an. Bei bestimmten Parametern musste von der hier erläuterten Darstellungsweise abgewichen werden. Dies ist im Ergebnisteil gesondert ausgewiesen (s. 5.1.1). In der vorliegenden Arbeit wurden die Sollwertformeln nach Quanjer et al. (1993), Vogel und Smidt (1994), und Lechtenbörger et al. (2003), verwendet.

Es folgt ein Beispiel für die Berechnung der prozentualen Abweichung aus gemessenem Istwert und vorliegendem Sollwert anhand des Parameters FEV₁:

	Soll	Ist
FVC.....[l]	4.12	4.83
VC IN[l]	4.18	4.70
FEV 1.....[l]	3.61	4.01
FEV 1 % VC MAX.....[%]	84.35	83.05
PEF.....[l/s]	7.66	7.83
MEF 25.....[l/s]	2.30	2.01
MEF 50.....[l/s]	4.77	4.37
MEF 75.....[l/s]	6.55	6.48

Abb. 15: Computerausdruck einer Forcierten Spirometrie

Bestimmung der prozentualen Abweichung [%] von FEV₁ im Beispiel Abb. 15:

$$\text{Abweichung}[\%] = \frac{(\text{Ist} - \text{Soll}) \times 100}{\text{Soll}} = \frac{(4.01 - 3.61) \times 100}{3.61} = 11.1$$

Die prozentuale Abweichung von 11.1 ist so zu interpretieren, dass der Proband eine FEV₁ erreicht hat, die 11.1% über seinem individuellen FEV₁-Soll liegt.

4.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Microsoft Excel 2002 und SPSS 10.0 für Windows. Die erhobenen Daten wurden zuerst durch deskriptive Datenanalyse auf Vorliegen einer Normalverteilung (Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov) und auf Symmetrie (Boxplot- und Stem-and-Leaf Plot-Analyse) geprüft. Da eine Normalverteilung vor allem in den beiden Patientengruppen nicht immer nachweisbar war, wurden bei den statistischen Analysen grundsätzlich nichtparametrische Tests angewandt (Bortz et al., 1990). Die Dynamik der impulsoszillometrischen Messungen vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb der untersuchten Gruppen wurde mit dem für mehr als zwei abhängige Stichproben geltenden Friedman-Test untersucht. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede der spirometrischen Messungen vor und nach IHV innerhalb der einzelnen Gruppen erfolgte mit dem Wilcoxon-Test, einem Test zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben. Der Kruskal-Wallis-Test, als nichtparametrischer Test für mehr als zwei unabhängige Stichproben, diente dem Vergleich der impulsoszillometrischen und spirometrischen Daten zwischen den untersuchten Gruppen. Alle statistischen Tests basieren unter zweiseitiger Fragestellung auf dem Signifikanzniveau $p = 0.05$. Bei schiefen Verteilungen sind der Median als Lagemaß und die Quartile als Streuungsmaß geeigneter als die häufig verwendeten entsprechenden Maße Mittelwert und Standardabweichung (Vollandt, 1999). Median und Quartile wurden auf dieser Grundlage hier schwerpunktmäßig zur Beschreibung von Lage und Streuung eingesetzt.

5 Ergebnisse

Im Kapitel 5.1 werden die Ergebnisse der impulsoszillometrischen Messungen vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation vorgestellt. Zur besseren Übersicht sind im Abschnitt 5.1.1 die impulsoszillometrischen Parameter für die Gruppen Kontrolle, Asthma bronchiale und Mukoviszidose getrennt voneinander dargestellt, der Abschnitt 5.1.2 dient der Zusammenfassung der impulsoszillometrischen Daten der drei untersuchten Gruppen.

Das Kapitel 5.2 enthält die Ergebnisse der Forcierten Spirometrie vor und nach Isokapnischer Hyperventilation. Die Abschnitte 5.2.1 und 5.2.2 geben in Anlehnung an Kapitel 5.1 die Parameter der Forcierten Spirometrie zuerst für die einzelnen Gruppen getrennt und dann im Gruppenvergleich wieder.

5.1 Impulsoszillometrie

5.1.1 Impulsoszillometrie vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb der Gruppen

Es folgt für die Gruppen Kontrolle, Asthma bronchiale und Mukoviszidose in dieser Reihenfolge die graphische Darstellung der einzelnen impulsoszillometrischen Parameter vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation. In den Diagrammen sind der Median als Säule und der Interquartilbereich (25.-75. Quartil) als Fehlerbalken abgebildet. Die mit prä bezeichnete Säule kennzeichnet Median und Quartile des jeweiligen Parameters vor Isokapnischer Hyperventilation, die mit post bezeichnete Säule die entsprechenden Lageparameter nach IHV. Die mit 30s, 60s, 90s, 120s und 150s gekennzeichneten Säulen stellen Mediane und Quartile während der bronchialen Provokation durch Isokapnische Hyperventilation dar.

Die Tabellen jeweils rechts der Graphiken geben einen Überblick darüber, ob für den jeweiligen Parameter signifikante Veränderungen im Verlauf einer Messung aufgetreten sind. Es wurde mit dem globalen Test nach Friedman getestet. Zwischen welchen Messzeiträumen sich genau signifikante Unterschiede finden, wurde mit Kontraste Friedman spezifiziert. Dabei zeigt ein Stern ein Signifikanzniveau $p \leq 0.05$ und zwei Sterne ein Signifikanzniveau $p \leq 0.01$ an, leere Felder kennzeichnen das Fehlen signifikanter Unterschiede.

Wie schon im Abschnitt Material und Methoden erläutert (4.4.3), muss bei der Analyse von Lungenfunktionsdaten mit den prozentualen Abweichungen der gemessenen Istwerte von den individuellen Sollwerten gearbeitet werden, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Um die folgenden Graphiken richtig interpretieren zu können, sind einige Ausführungen über Wesen und Auswertung impulsoszillometrischer Parameter notwendig.

Die Parameter Resistance R5 und Resistance R20 stellen Atemwegswiderstände dar. Nach der Art der Darstellung in dieser Arbeit liegt eine prozentuale Abweichung von 0% vor, wenn die gemessenen Istwerte den Sollwerten entsprechen. Bei kleinen Atemwegswiderständen (Istwert < Sollwert) erhält man auf diese Weise negative Abweichungen, bei großen Atemwegswiderständen (Istwert > Sollwert) positive Abweichungen. Pathologisch erhöhte Atemwegswiderstände liegen per definitionem vor, wenn die Resistance R5 beziehungsweise die Resistance R20 um mehr als + 50% vom Sollwert abweichen.

Ein besonderes Problem tritt bei der Darstellung der distalen kapazitiven Reactance X5 auf. Da sowohl negative als auch positive Istwerte und Sollwerte vorkommen, erhält man bei der hier favorisierten Berechnung von prozentualen Abweichungen nicht verwertbare Ergebnisse. Die distale kapazitive Reactance X5 wird allgemein so interpretiert, dass alle Werte, die oberhalb von $X5_{\text{Soll}} - 0.15 \text{ kPa/l/s}$ liegen, als normal gelten. In der vorliegenden Arbeit wurde als Konsequenz aus dem bisher Gesagten eine Formel verwendet, die den Sollwert mit 100% Abweichung und die Grenze zum pathologischen Bereich ($X5_{\text{Soll}} - 0.15 \text{ kPa/l/s}$) mit 0% Abweichung abbildet. Alle als pathologisch zu beurteilenden Abweichungen liegen auf diese Weise im negativen Bereich. Alle positiven Abweichungen sind als normal einzuschätzen, wobei eine 100%ige Abweichung dem Sollwert entspricht.

Für die Impedance Z5 sowie für die Resonanzfrequenz F_{res} erfolgt die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse wie bei der Resistance R. Da für den Parameter der Resonanzfrequenz keine Sollwerte für den Altersbereich über 18 Jahre vorliegen, gingen in die Auswertung jeweils nur die Probanden / Patienten bis zum 18. Lebensjahr ein. So kamen in der Kontrollgruppe die Resonanzfrequenz-Werte von 37 der insgesamt 47 Probanden zur Auswertung, in der Gruppe der Patienten mit Asthma bronchiale waren es 85 von 87 Patienten und in der Gruppe der Mukoviszidosepatienten 17 von 33 Patienten.

Die Parameter Atemzugvolumen AZV, Atemfrequenz AF und Atemminutenvolumen AMV orientieren sich in dieser Arbeit nicht an bestimmten Sollwerten. Ihre Darstellung erfolgt deshalb ohne Umweg in den jeweiligen Einheiten der Parameter.

Impulsoszillometrie der Kontrollgruppe

Impedance Z5

Die Impedance Z bei 5 Hz liegt bei den Probanden der Kontrollgruppe vor Isokapnischer Hyperventilation 8.1% unter dem Soll (Abb. 16), ist damit also unauffällig beziehungsweise auf niedrignormalem Niveau. In der ersten Phase der Hyperventilation (30s) steigt Z5 kurzzeitig von -8.1% auf +1.3% an. Bereits in der nächsten Phase der IHV (60s) fällt Z5 wieder auf -5.9% ab. Z5 im Zeitraum 30s unterscheidet sich damit signifikant von den Werten der Zeiträume prä, 60s, 90s und 120s (Abb. 17). Der Vergleich der ersten Phase der Hyperventilation (30s) mit dem Zeitraum nach Hyperventilation (post) zeigt sogar einen hochsignifikanten Unterschied. Ebenfalls hochsignifikant auf $p \leq 0.01$ ist der Abfall der Impedance Z5 zwischen letzter Phase der IHV (150s) und der Post-Hyperventilationsphase. Z5 liegt nach Isokapnischer Hyperventilation leicht unter dem Ausgangsniveau vor IHV.

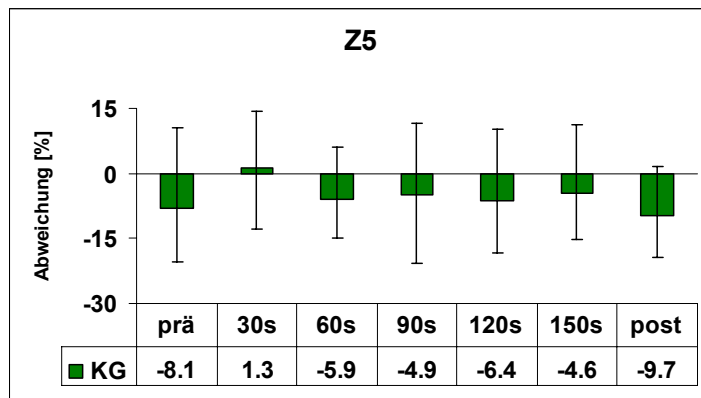


Abb. 16: Median und Quartile für Z5 (KG = Kontrollgruppe)

Z5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	*					
30s		*	*	*		**
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						**

Abb. 17: Kontraste Friedman

Resistance R5

Der Verlauf des totalen Atemwegswiderstandes R5 (Abb. 18) ähnelt als dessen Komponente erwartungsgemäß dem Verlauf der Impedance Z5. Deutlicher als bei Z5 hebt sich der Zeitraum 30s von allen anderen Zeiträumen ab, im Vergleich zu prä, 90s, 120s und post ist der Unterschied hochsignifikant (Abb. 19).

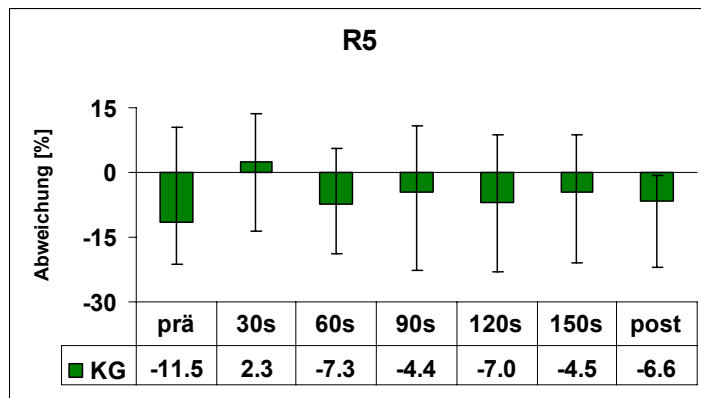


Abb. 18: Median und Quartile für R5

R5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	**					
30s		*	**	**	*	**
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 19: Kontraste Friedman

Resistance R20

Nach nicht signifikantem Anstieg in der Anfangsphase der Isokapnischen Hyperventilation (30s) fällt der proximale Atemwegswiderstand ab dem Zeitraum 60s unter das Ausgangsniveau vor IHV (Abb. 20). Der Abfall von R20 zwischen 30s auf der einen Seite und 60s, 90s, 120s und 150s auf der anderen Seite ist hochsignifikant (Abb. 21). Nach kontinuierlichem Abfall unter IHV wird der niedrigste proximale Atemwegswiderstand bei 150s erreicht, nach Beendigung der IHV steigt R20 wieder leicht an, bleibt jedoch unter dem Ausgangsniveau.

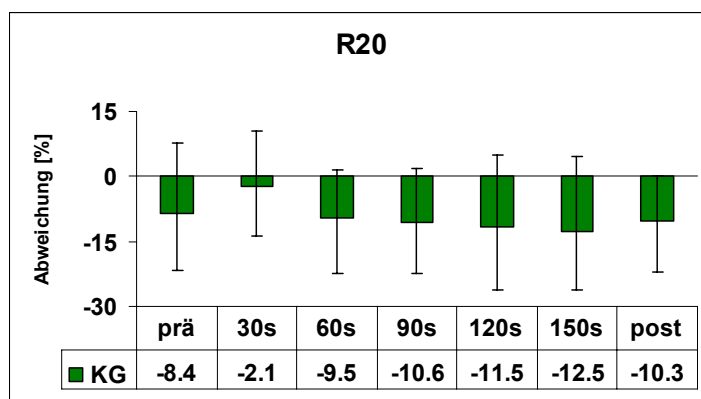


Abb. 20: Median und Quartile für R20

R20	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä						
30s		**	**	**	**	*
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 21: Kontraste Friedman

Reactance X5

Nach dem im Abschnitt 5.1.1 Gesagten wird der Normwert der Reactance X5 in dieser Arbeit bei 100% abgebildet und alle positiven Werte für X5 sind als unauffällig zu beurteilen. Die Kontrollgruppe zeigt beim Parameter X5 keine wesentlichen Auffälligkeiten (Abb. 22 und Abb. 23), es liegt also eine regelrechte periphere Dehnbarkeit des Lungenparenchyms vor.

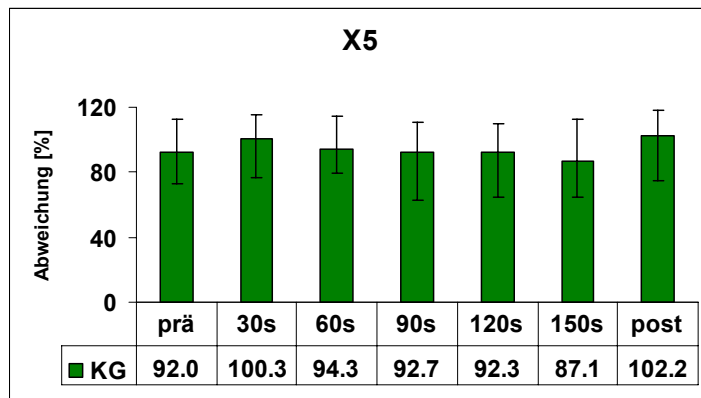


Abb. 22: Median und Quartile für X5

X5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä						
30s				*	**	
60s						
90s						
120s		* = p ≤ 0.05 ** = p ≤ 0.01				
150s						*

Abb. 23: Kontraste Friedman

Resonanzfrequenz Fres

Die Resonanzfrequenz als Nulldurchgang der Reactance liegt bei der Kontrollgruppe im gesamten Verlauf vor, während und nach Provokation durch Isokapnische Hyperventilation im Bereich der Norm (Abb. 24). Während Fres vor IHV bei niedrig-normalen Abweichungen auf der Graphik des Reactancespektrums (s. Abschnitt 4.2.2 und Abb. x in Material und Methoden) nach links und damit zu niedrigeren Frequenzen verschoben ist, kommt es unter Provokation durch IHV zu einem leichten Anstieg der Resonanzfrequenz, also einer Rechtsverschiebung. Diese erreicht im Zeitraum 150s mit einer Abweichung von 0.6% fast punktgenau den Normwert und unterscheidet sich hochsignifikant von den Zeiträumen vor und nach bronchialer Provokation sowie vom Zeitraum 60s (Abb. 25). Ein signifikanter Unterschied zwischen 120s und 150s ist zwar optisch nahe liegend (Abb. 24), kommt aber bei Testung mit Kontraste Friedman aufgrund der deutlich überlappenden Interquartilbereiche nicht zustande.

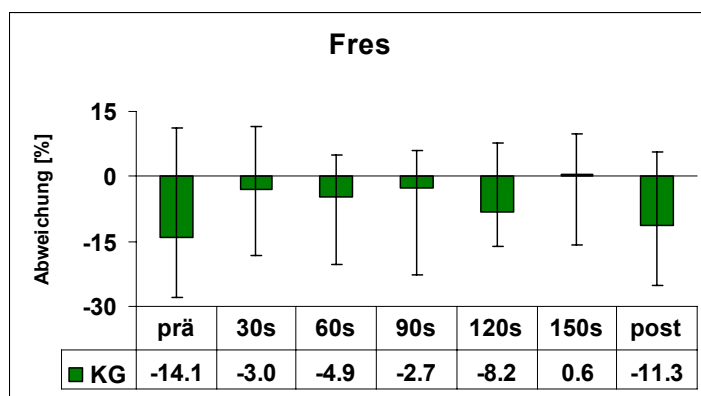


Abb. 24: Median und Quartile für Fres

Fres	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä					**	
30s						
60s					**	
90s						
120s		* = p ≤ 0.05 ** = p ≤ 0.01				
150s						**

Abb. 25: Kontraste Friedman

Atemzugvolumen AZV

Das Atemzugvolumen nimmt unter IHV ab dem Zeitraum 60s kontinuierlich zu und erreicht am Ende der Hyperventilationsphase (150s) mit 1.2 Litern ein Maximum (Abb. 26). Diese Zunahme des AZV auf 150% des Ausgangswertes ist hochsignifikant. Nach Beendigung der IHV kommt es zu einem schnellen und ebenfalls hochsignifikanten Abfall des AZV (Abb. 27), welches mit 0.9 Litern fast das Ausgangsniveau wieder erreicht.

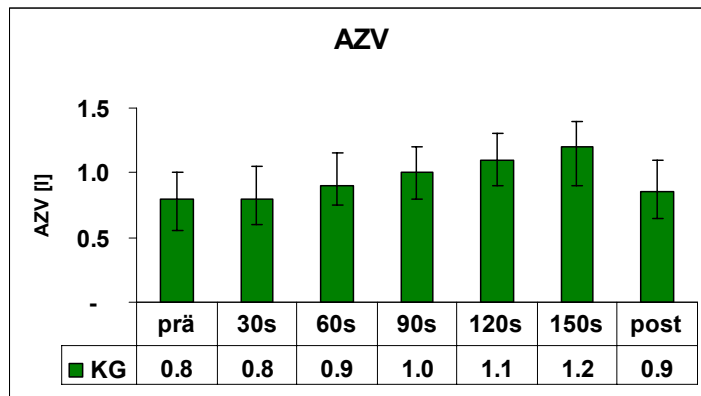


Abb. 26: Median und Quartile für AZV

AZV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		*	**	**	**	
30s			**	**	**	
60s				**	**	
90s					*	**
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 27: Kontraste Friedman

Atemfrequenz AF

Die Ruheatemfrequenz von durchschnittlich 15.9 Atemzügen pro Minute nimmt unter Isokapnischer Hyperventilation bis auf maximal 19.0 Atemzüge pro Minute am Ende der IHV zu. Danach fällt sie mit 16.2 Atemzügen pro Minute fast auf das Ausgangsniveau ab (Abb. 28). Die durch IHV hervorgerufenen Veränderungen der Atemfrequenz sind in der Population der Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant (Abb. 29).

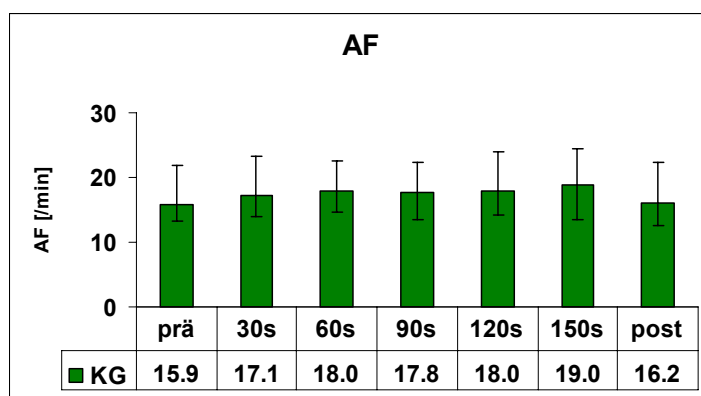


Abb. 28: Median und Quartile für AF

AF	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä						
30s						
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 29: Kontraste Friedman

Atemminutenvolumen AMV

Das Atemminutenvolumen steigt von Beginn der Hyperventilationsphase kontinuierlich an (Abb. 30) und hat sich an deren Ende im Vergleich zum Ausgangsatemminutenvolumen fast verdoppelt (von 11.8 l/min auf 20.6 l/min, entspricht 174.5% des Ausgangswertes). Die Veränderungen des AMV unter IHV sind zum überwiegenden Teil hochsignifikant (Abb. 31).

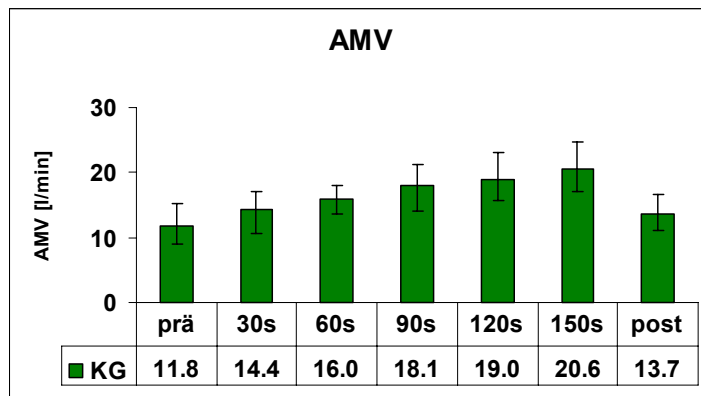


Abb. 30: Median und Quartile für AMV

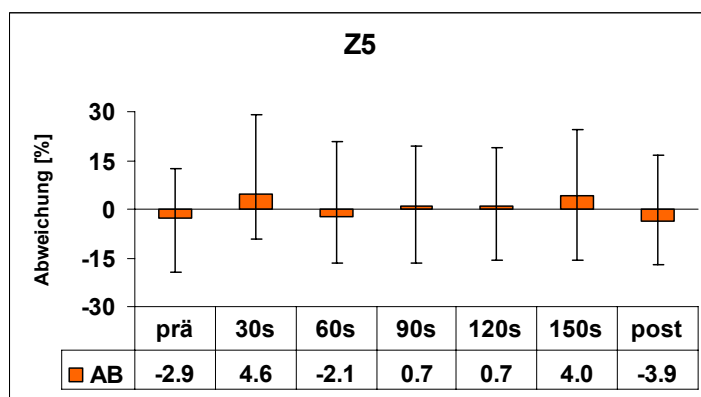
AMV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		**	**	**	**	
30s			**	**	**	
60s				**	**	
90s					**	**
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 31: Kontraste Friedman

Impulsoszillometrie der Gruppe Asthma bronchiale

Impedance Z5

Bei den Patienten mit Asthma bronchiale schwankt die Impedance Z5 vor, während und nach Provokation durch Isokapnische Hyperventilation dicht im Bereich der erwarteten Sollwerte (Abb. 32). Die erste Phase der Hyperventilation (30s) unterscheidet sich im Vergleich zum Zeitraum 150s signifikant, im Vergleich zu den Zeiträumen prä, 60s, 90s, 120s und post hochsignifikant (Abb. 33) und nimmt damit, wie schon bei den gesunden Probanden, im zeitlichen Verlauf der Impedance eine besondere Stellung ein.

Abb. 32: Median und Quartile für Z5
(AB = Patienten mit Asthma bronchiale)

Z5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	**					
30s		**	**	**	*	**
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 33: Kontraste Friedman

Resistance R5

Hervorzuheben ist wiederum der kurzzeitige, im Vergleich zu allen anderen Zeiträumen hochsignifikante Anstieg der totalen Atemwegsresistance R5 in der Anfangsphase der IHV (30s) (Abb. 34 und Abb. 35). Bereits im Zeitraum 60s fällt R5 wieder deutlich ab, mit -2.9% Abweichung sogar knapp unter das Ausgangsniveau.

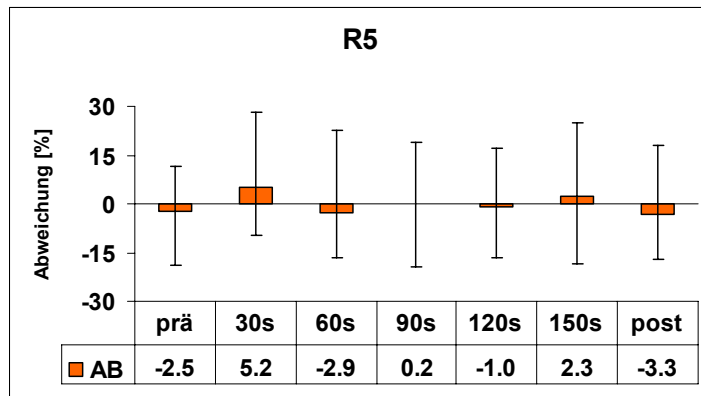


Abb. 34: Median und Quartile für R5

R5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	**					
30s		**	**	**	**	**
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 35: Kontraste Friedman

Resistance R20

Der initiale Anstieg des proximalen Atemwegswiderstandes zu Beginn der IHV (30s) ist vorhanden, aber nicht so deutlich ausgeprägt wie bei Z5 und R5 (Abb. 36). Der folgende Widerstandsabfall in den Zeiträumen 60s, 90s und 120s ist hochsignifikant (Abb. 37). Bei 120s wird auch ein signifikanter Unterschied zum Ausgangsniveau von R20 erreicht. Ab 150s und über das Ende der bronchialen Provokation hinwegreichend, steigt der proximale Atemwegswiderstand an und wird im Vergleich 120s zu post hochsignifikant. Die Resistance R20 nach Isokapnischer Hyperventilation liegt deutlich, wenn auch kein Signifikanzniveau erreichend, über dem Ausgangsniveau.

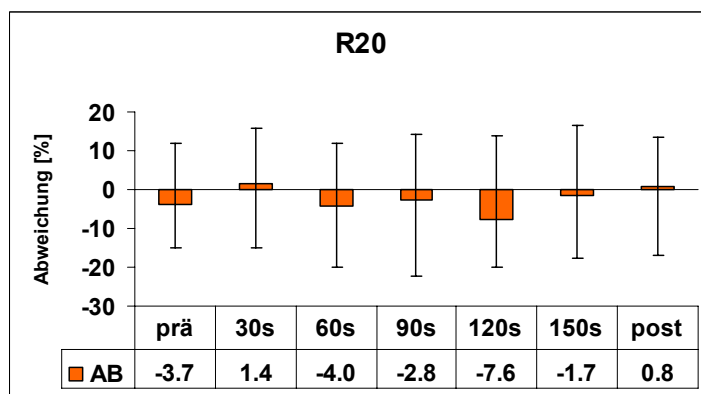


Abb. 36: Median und Quartile für R20

R20	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä				*		
30s		**	**	**		
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						

Abb. 37: Kontraste Friedman

Reactance X5

Wie bei der Kontrollgruppe schwankt die Reactance X5 bei den Patienten mit Asthma bronchiale um die jeweiligen Sollwerte von 100% (s. Ausführungen Abschnitt 5.1.1) herum und ist damit weit vom pathologischen Bereich entfernt (Abb. 38). Es ergibt sich also kein Hinweis auf eine Störung der Elastizität des Lungenparenchyms.

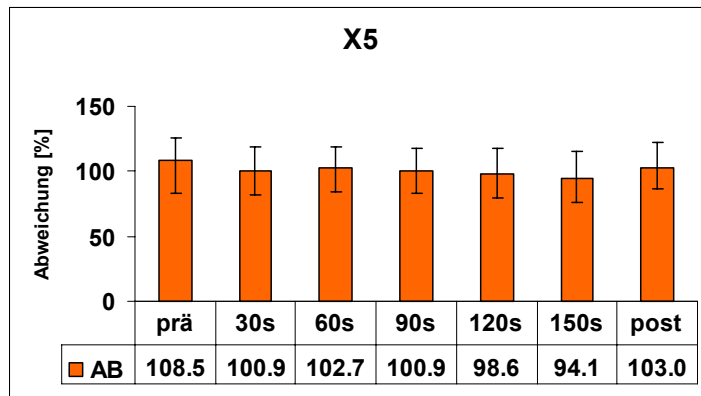


Abb. 38: Median und Quartile für X5

X5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä				*	**	
30s						
60s				*	**	
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						*

Abb. 39: Kontraste Friedman

Resonanzfrequenz Fres

Die Resonanzfrequenzen des Kollektivs der Asthmatiker schwanken im Bereich ihrer entsprechenden Sollwerte (Abb. 40). Zu Beginn der IHV (prä zu 30s) kommt es zu einem hochsignifikanten Anstieg der Fres, also einer Rechtsverschiebung, anschließend (30s zu 60s) wieder zu einem schnellen und hochsignifikanten Abfall, also einer Linksverschiebung der Fres (s. Abschnitt 4.2.2 und Graphik des Reactancespektrums (Abb. 11) in Material und Methoden). Während Isokapnischer Hyperventilation kommt es ab dem Zeitraum 60s zu einem stetigen Anstieg der Frequenz von Fres. Am Ende der IHV (150s) liegen signifikante Unterschiede zu den Zeiträumen 60s und 90s ($p \leq 0.05$) sowie zum Zustand vor IHV ($p \leq 0.01$) vor (Abb. 41). Nach Beendigung der IHV findet wieder eine Linksverschiebung der Fres statt.

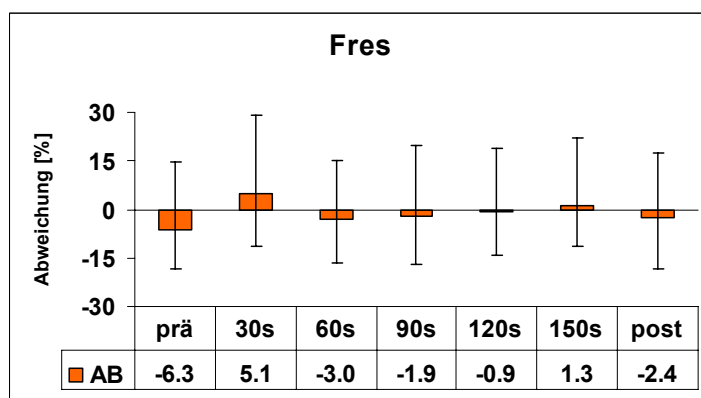


Abb. 40: Median und Quartile für Fres

Fres	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	**				**	
30s		**	**			*
60s					*	
90s					*	
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 41: Kontraste Friedman

Atemzugvolumen AZV

Durch Isokapnische Hyperventilation kommt es in der Gruppe der Patienten mit Asthma bronchiale fast zu einer Verdopplung des Ausgangsatemzugvolumens. Nach IHV erholt sich das AZV innerhalb kurzer Zeit (Abb. 42). Die auftretenden Veränderungen sind überwiegend hochsignifikant (Abb. 43).

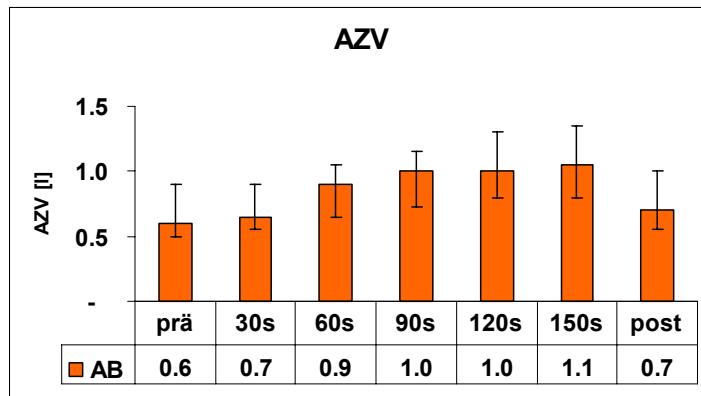


Abb. 42: Median und Quartile für AZV

AZV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		**	**	**	**	
30s		**	**	**	**	
60s			*	**	**	
90s					**	**
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 43: Kontraste Friedman

Atemfrequenz AF

Die Isokapnische Hyperventilation führt bei Patienten mit Asthma bronchiale zu einem Anstieg der Ruheatemfrequenz von 16.8 auf 20.3 Atemzüge pro Minute (Abb. 44). Der Abfall der Atemfrequenz nach Beendigung der IHV ist zwar hochsignifikant (Abb. 45), die Ruheatemfrequenz ist jedoch am Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht wieder erreicht. Somit scheint die Erholung der Atemfrequenz bei den Asthmatikern langsamer als die des Atemzugvolumens zu verlaufen.

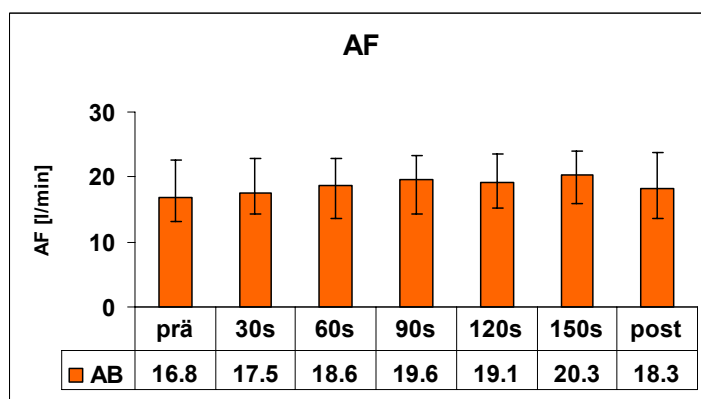


Abb. 44: Median und Quartile für AF

AF	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä				**	**	
30s				**	**	
60s				*	**	
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						**

Abb. 45: Kontraste Friedman

Atemminutenvolumen AMV

Das Atemminutenvolumen steigt unter IHV kontinuierlich an und hat sich am Ende der Hyperventilation fast verdoppelt. Danach erfolgt ein rascher Abfall des AMV (Abb. 46). Die auftretenden Veränderungen sind hochsignifikant (Abb. 47).

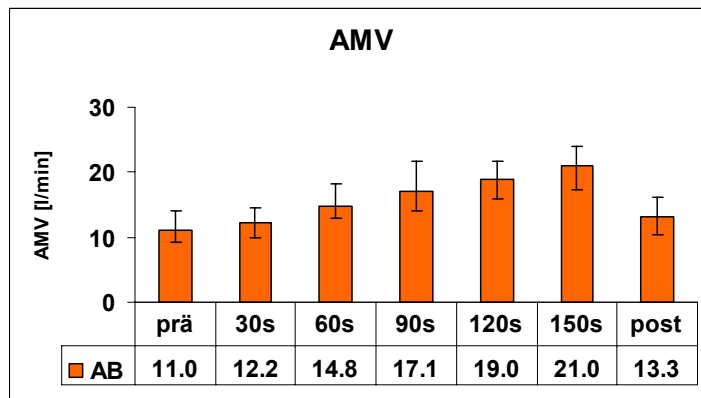


Abb. 46: Median und Quartile für AMV

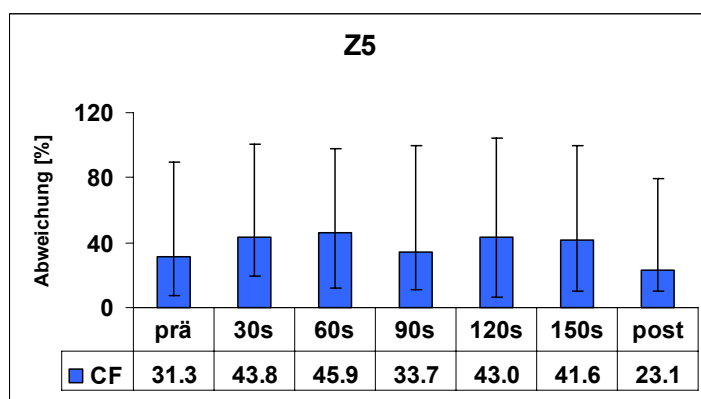
AMV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		**	**	**	**	**
30s		**	**	**	**	
60s			**	**	**	
90s					**	**
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 47: Kontraste Friedman

Impulsoszillometrie der Gruppe Mukoviszidose

Impedance Z5

Die Impedance Z5 ist bei den Patienten mit Mukoviszidose deutlich zu positiven Abweichungen hin verschoben (Abb. 48). Es liegt also ein erhöhter, wenn auch noch nicht pathologischer (s. Abschnitt 5.1.1), Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems vor. In der ersten Phase der Isokapnischen Hyperventilation (30s) kommt es ebenso wie in den beiden anderen beobachteten Gruppen zu einem signifikanten Anstieg von Z5 (Abb. 49), der jedoch nicht im weiteren Verlauf gleich wieder signifikant rückläufig ist, sondern bis zum Zeitraum 60s noch weiter zunimmt und bis zum Ende der Provokation (150s) etwa gleich bleibt. Wegen der größeren Überlappung der Interquartilbereiche kommt im Vergleich der Zeiträume prä mit 60s im Gegensatz zu prä mit 30s jedoch keine Signifikanz zustande. So findet sich auch im Vergleich mit der Situation nach IHV (post) nur für den Zeitraum 30s ein (hoch)signifikanter Unterschied, nämlich ein Abfall der Impedance Z5 nach bronchialer Provokation durch IHV.

Abb. 48: Median und Quartile für Z5
(CF = Patienten mit Mukoviszidose)

Z5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	*					
30s						**
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 49: Kontraste Friedman

Resistance R5

Die totale Atemwegsresistance R5 ist ebenfalls deutlich zu positiven Abweichungen und damit erhöhten Atemwegswiderständen verschoben (Abb. 50). Der Zeitraum 30s hebt sich wie bei den Gruppen Kontrolle und Asthma bronchiale signifikant von den impulsoszillometrischen Messungen vor und nach IHV ab (Abb. 51).

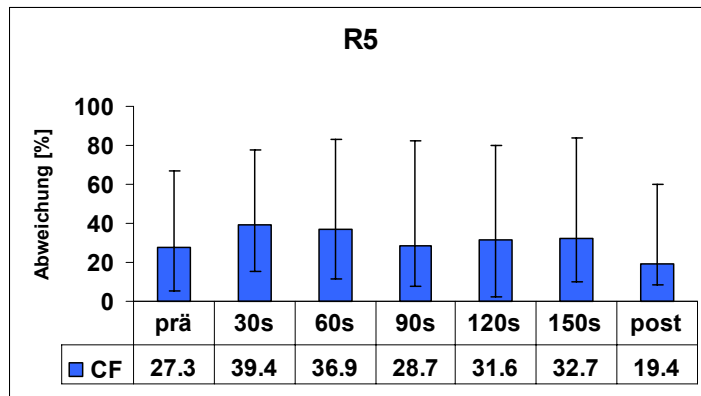


Abb. 50: Median und Quartile für R5

R5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	*					
30s						*
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 51: Kontraste Friedman

Resistance R20

Der proximale Atemwegswiderstand R20 ist weniger als Z5 und R5 zu positiven und damit höheren Atemwegswiderständen verschoben (Abb. 52). Dies steht in Einklang mit pathophysiologischen Aspekten der Mukoviszidose, bei denen die Affektion der großen, proximalen Atemwege nicht im Vordergrund steht. Signifikante Veränderungen finden nur zwischen den Zeiträumen prä und 30s in schon bekannter Weise statt (Abb. 53).

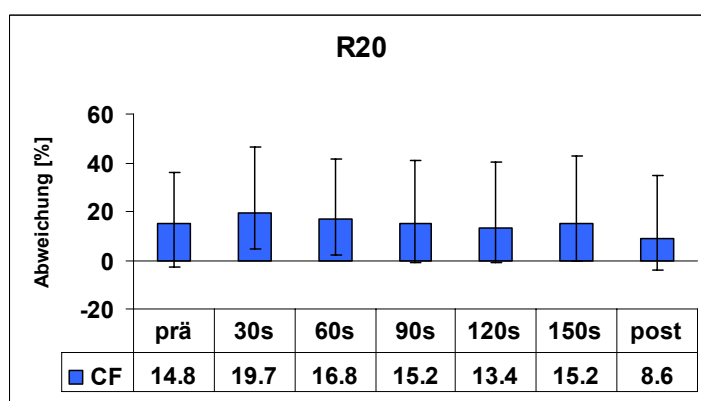


Abb. 52: Median und Quartile für R20

R20	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä	*					
30s						
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 53: Kontraste Friedman

Reactance X5

Die Verlauf der Reactance X5 zeigt für die Gruppe der Mukoviszidosepatienten ein deutlich Heranrücken der Mediane der prozentualen Abweichungen an den pathologischen Bereich (s. Abschnitt 5.1.1) und ist Ausdruck einer verminderten

peripheren Dehnbarkeit und verstärkten peripheren Obstruktion der Lunge (Abb. 54). Dieses Ergebnis untermauert die periphere pulmonale Problematik der Mukoviszidosepatienten. Besonders zum Ende der bronchialen Provokation durch Isokapnische Hyperventilation (120s, 150s) zeichnet sich eine weitere Verschlechterung der peripheren Situation ab, die nach Beendigung der IHV schnell und hochsignifikant rückläufig ist (Abb. 55).

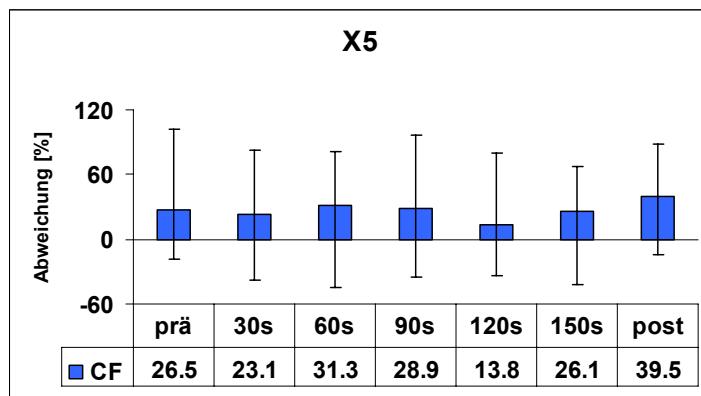


Abb. 54: Median und Quartile für X5

X5	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä						
30s						
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 55: Kontraste Friedman

Resonanzfrequenz Fres

In der ersten Phase der Isokapnischen Hyperventilation (30s) kommt es zu einem Frequenzanstieg der Resonanzfrequenz, also zu einer Rechtsverschiebung auf der Graphik des Reactancespektrums (s. Abschnitt 4.2.2 und Abb. 11 in Material und Methoden). Im weiteren Provokationsverlauf kommt es erst zu einem Abfall / einer Linksverschiebung der Fres (60s) und dann zu einem stetigen Wiederanstieg / einer Rechtsverschiebung mit einem Maximum am Ende der Hyperventilationsphase (150s) (Abb. 56). In den letzten 60 Sekunden der IHV liegt Fres signifikant über der Ausgangsresonanzfrequenz (Abb. 57). Nach IHV findet wieder ein deutlicher Abfall der Resonanzfrequenz statt.

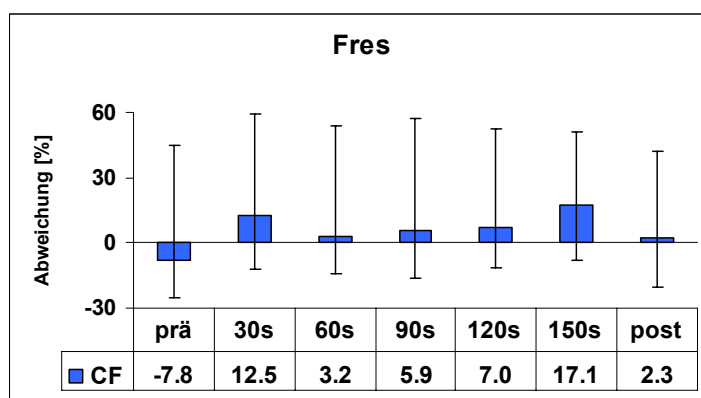


Abb. 56: Median und Quartile für Fres

Fres	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä				*	*	
30s						
60s						
90s						
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				
150s						

Abb. 57: Kontraste Friedman

Atemzugvolumen AZV

Das Atemzugvolumen steigt von Beginn der IHV an und erreicht ab dem Zeitraum 90s ein Plateau von etwa 1.1 Litern (Abb. 58). Nach Beendigung der IHV fällt es hochsignifikant ab (Abb. 59), bleibt jedoch noch deutlich über dem Ausgangsniveau.

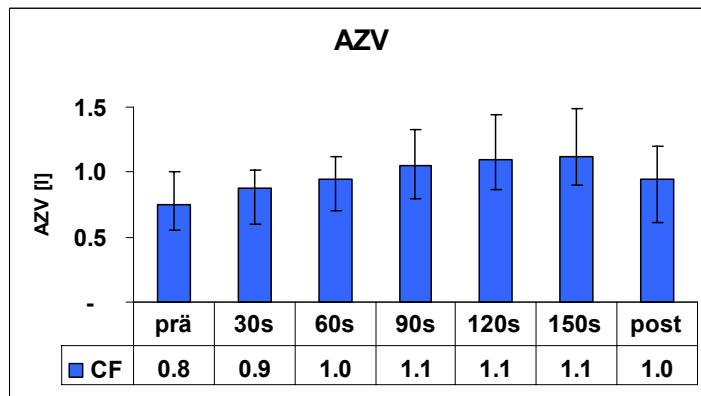


Abb. 58: Median und Quartile für AZV

AZV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		**	**	**	**	
30s			**	**	**	
60s				*	**	
90s						
120s		* = p ≤ 0.05 ** = p ≤ 0.01				**
150s						**

Abb. 59: Kontraste Friedman

Atemfrequenz AF

Die Ruheatemfrequenz der Mukoviszidosepatienten von 17.1 Atemzügen pro Minute liegt über der unter IHV maximal erreichten AF (Abb. 60). Während Isokapnischer Hyperventilation kommt es zu einem signifikanten Anstieg der AF von 16.1 Atemzügen pro Minute im Zeitraum 30s auf 16.8 Atemzüge pro Minute am Ende der Hyperventilationsphase (150s) (Abb. 61). Im Vergleich zum Atemzugvolumen sind die Veränderungen der Atemfrequenz deutlich geringer ausgeprägt.

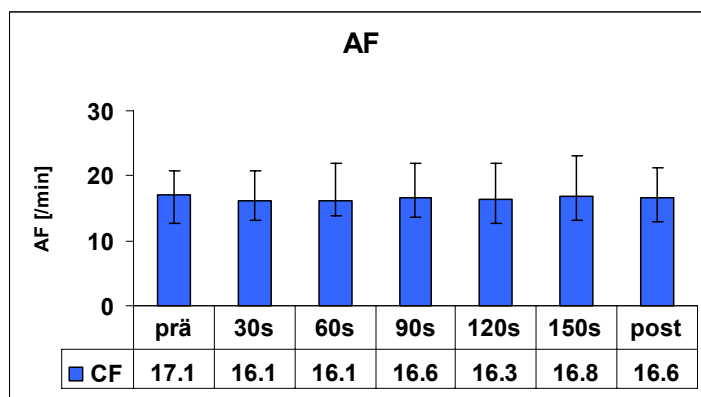


Abb. 60: Median und Quartile für AF

AF	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä						
30s					*	
60s						
90s						
120s		* = p ≤ 0.05 ** = p ≤ 0.01				
150s						

Abb. 61: Kontraste Friedman

Atemminutenvolumen AMV

Das Atemminutenvolumen der Patienten mit Mukoviszidose steigt unter IHV kontinuierlich und zum Teil signifikant bis hochsignifikant an (Abb. 62 und Abb. 63). Aus den Verläufen von Atemzugvolumen und Atemfrequenz wird deutlich, dass der AMV-Anstieg im Wesentlichen durch den Anstieg des AZV bedingt ist.

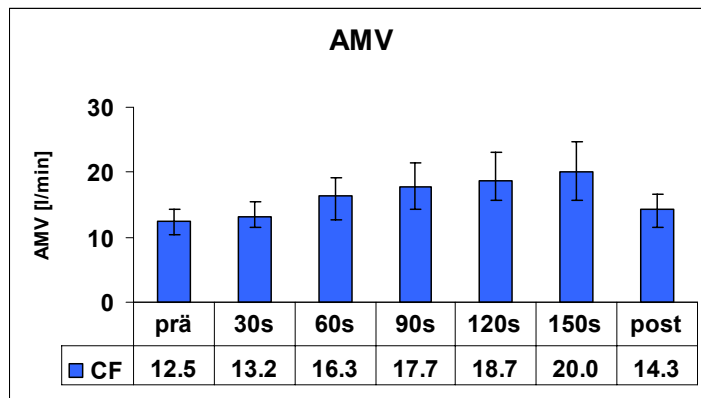


Abb. 62: Median und Quartile für AMV

AMV	30s	60s	90s	120s	150s	post
prä		*	**	**	**	
30s		*	**	**	**	
60s				**	**	
90s						*
120s		* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$				**
150s						**

Abb. 63: Kontraste Friedman

5.1.2 Impulsoszillometrie vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation im Gruppenvergleich

Im Folgenden sind für die drei untersuchten Gruppen im Vergleich die einzelnen impulsoszillometrischen Parameter vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation dargestellt. Die Darstellung folgt dem Schema aus Abschnitt 5.1.1, dass heißt, in den Diagrammen sind wiederum Median und Interquartilbereich abgebildet. Um Redundanz zu vermeiden, sind die numerischen Medianwerte in den folgenden Graphiken nicht dargestellt, diese können den entsprechenden Abbildungen des Abschnitts 5.1.1 entnommen werden. Die Zeiträume vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation sind mit prä, 30s, 60s, 90s, 120s, 150s und post gekennzeichnet. Die Tabellen innerhalb der Graphiken zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an. Es wurde mit dem globalen Test nach Kruskal-Wallis getestet. Zwischen welchen Gruppen sich genau signifikante Unterschiede finden, wurde mit Kontraste Kruskal-Wallis spezifiziert. Dabei zeigt ein Stern ein Signifikanzniveau $p < 0.05$ an, ein leeres Feld kennzeichnet das Fehlen signifikanter Unterschiede. Da bei einigen Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten, wurde bei diesen Parametern (Fres, AZV, AF und AMV) auf die Darstellung der Tabellen ganz verzichtet.

Impedance Z5

Die Impedance Z5 als Gesamtwiderstand des pulmonalen Systems unterscheidet sich zu jedem Zeitpunkt signifikant zwischen den gesunden Probanden und Patienten mit Mukoviszidose einerseits und den Patienten mit Asthma bronchiale und denen mit Mukoviszidose andererseits (Abb. 64). Bis auf eine Verschiebung hin zu leicht positiveren Abweichungen ähnelt der Z5-Verlauf der Asthmatiker dem der

Probanden der Kontrollgruppe. Auffällig ist die stärkere Aufspreizung des Interquartilbereiches der Asthmatiker im Vergleich zu den gesunden Probanden, trotz des größeren Kollektivs der Asthmapatienten (87 vs. 47). Diese Aufspreizung des Interquartilbereiches der Gruppe Asthma bronchiale ist ab Beginn der Isokapnischen Hyperventilation nachweisbar und lässt sich bis in die Post-Hyperventilationsphase hinein verfolgen. Der Verlauf der Impedance bei den Patienten mit Mukoviszidose weicht, wie auch schon im Abschnitt 5.1.1 beschrieben, deutlich von dem der beiden anderen Gruppen ab. Auffällig ist auch die größere Streubreite der Abweichungen von den Sollwerten, bei kleinerem und von der Grunderkrankung unterschiedlich betroffenem Patientenkollektiv. In allen drei Gruppen liegt die Impedance Z5 nach IHV unter dem entsprechenden Ausgangswert vor Isokapnischer Hyperventilation.

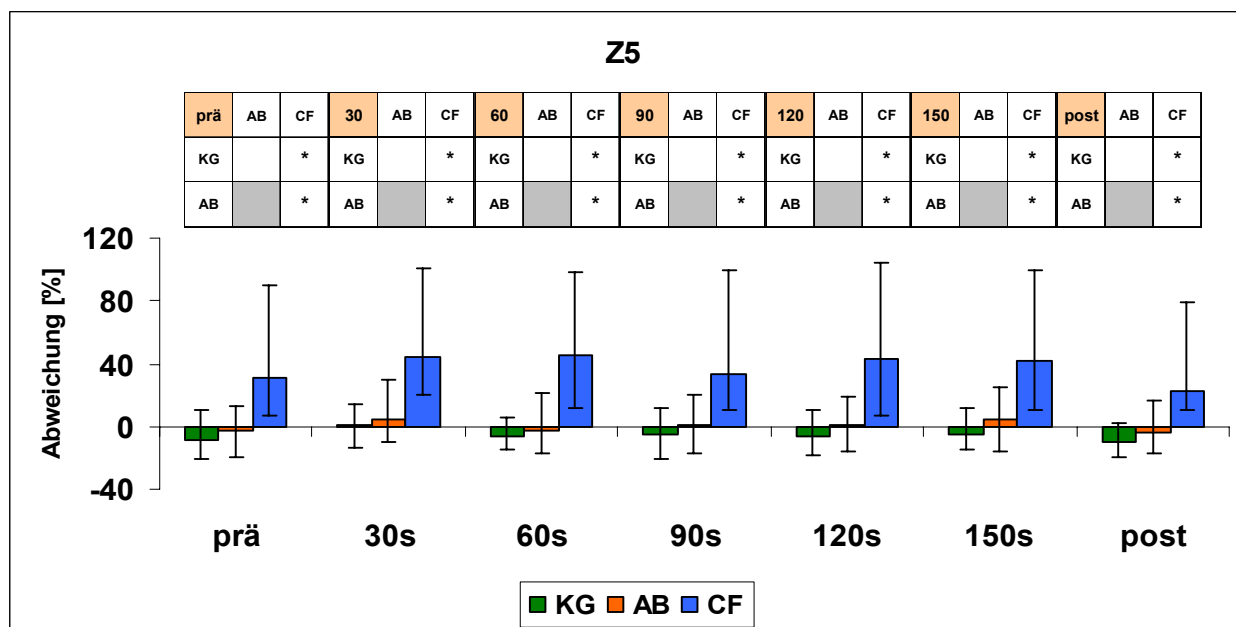


Abb. 64: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für Z5

Resistance R5

Als Komponente der Impedance Z5 zeigt die totale Atemwegsresistance R5 im Gruppenvergleich ein ähnliches Bild. Wiederum hebt sich die Mukoviszidosegruppe signifikant zu jedem Zeitpunkt von den gesunden Probanden und Asthmatikern ab (Abb. 65). Zwischen der Kontrollgruppe und den Asthmatikern treten dagegen keine signifikanten Unterschiede auf. Der R5-Verlauf der Asthmatiker wirkt im Vergleich zu den gesunden Probanden parallel zu positiveren Abweichungen hin verschoben. Während bei den gesunden Probanden R5 nach IHV über dem Ausgangswert liegt, der Gesamt-Atemwegswiderstand durch Provokation also leicht angestiegen ist, finden in den beiden anderen Gruppen gegenteilige Veränderungen statt.

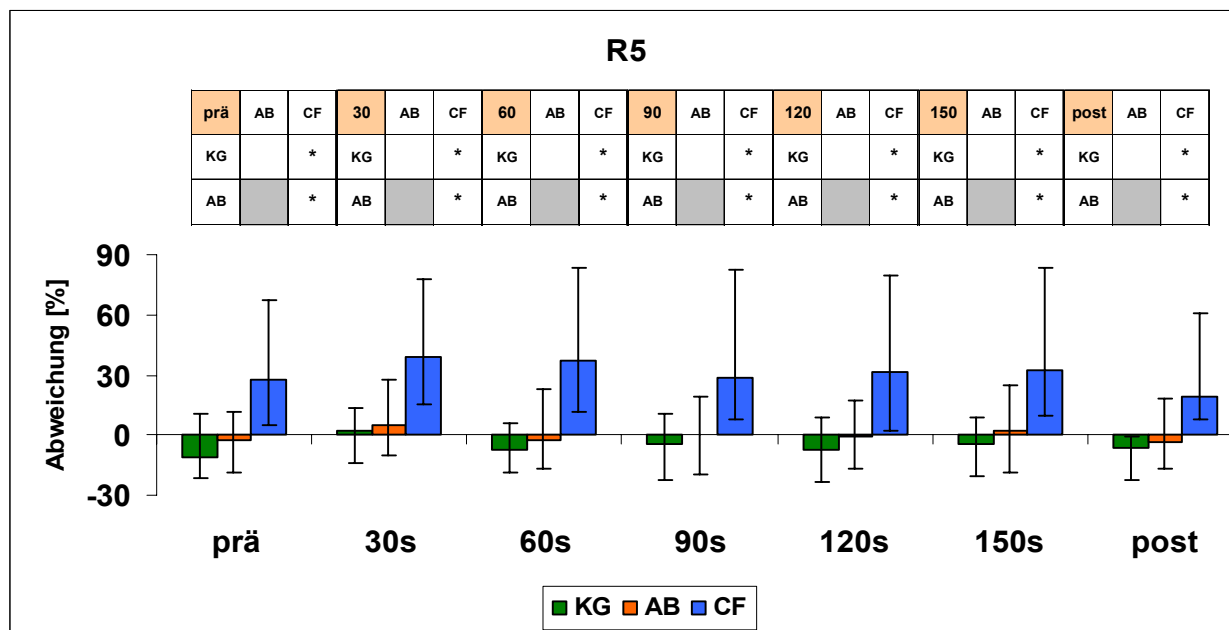


Abb. 65: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für R5

Resistance R20

Der proximale Atemwegswiderstand R20 unterscheidet sich bei den Mukoviszidosepatienten nicht mehr ganz so deutlich von den beiden anderen Gruppen. Entsprechend treten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose überwiegend nicht mehr auf (Abb. 66). Bei den Asthmatikern kommt es im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen zu einem Anstieg des proximalen Atemwegswiderstandes durch die Bronchoprovokation mittels Isokapnischer Hyperventilation.

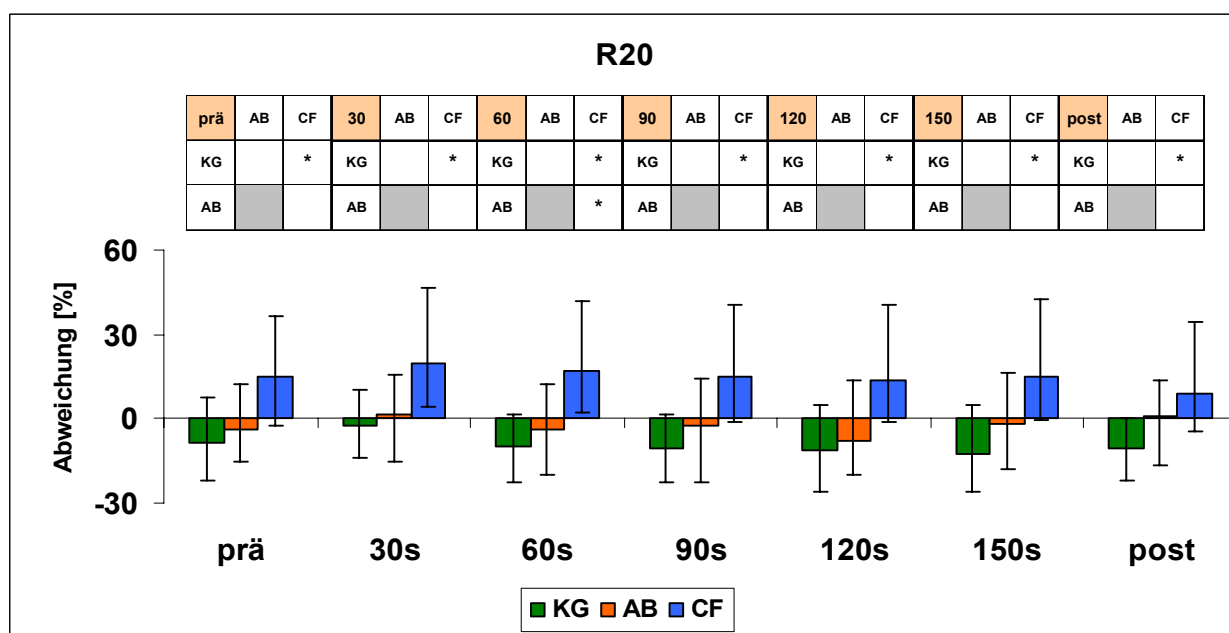


Abb. 66: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für R20

Reactance X5

Der Reactance-Verlauf der Patientengruppe Mukoviszidose unterscheidet sich auffällig und zum Teil signifikant von dem der beiden anderen Gruppen (Abb. 67). Ein Teil der Mukoviszidosepatienten erreicht Abweichungswerte im pathologischen Bereich, dass heißt, diese Patienten zeigen eine gestörte periphere Dehnbarkeit des Lungenparenchyms beziehungsweise eine periphere Obstruktion. Dies lässt sich bei den gesunden Probanden und Patienten mit Asthma bronchiale, deren X5-Verläufe um die Sollwerte herum schwanken, erwartungsgemäß nicht nachweisen.

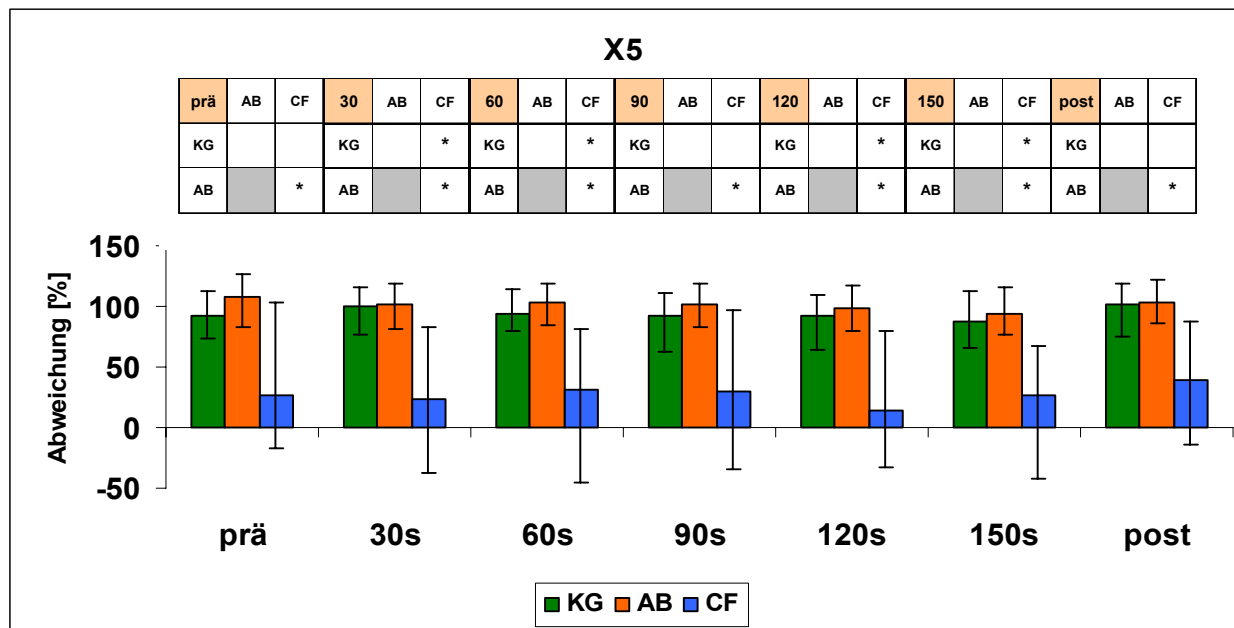


Abb. 67: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für X5

Resonanzfrequenz Fres

Für die Resonanzfrequenz ergeben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 68). In allen untersuchten Gruppen kommt es durch die Isokapnische Hyperventilation (Vergleich prä vs. post) zu einer Rechtsverschiebung auf der Graphik des Reactancespektrums (Vergleich Abb. 11 in Material und Methoden). Diese ist am stärksten in der Mukoviszidosegruppe und am schwächsten in der Kontrollgruppe ausgeprägt.

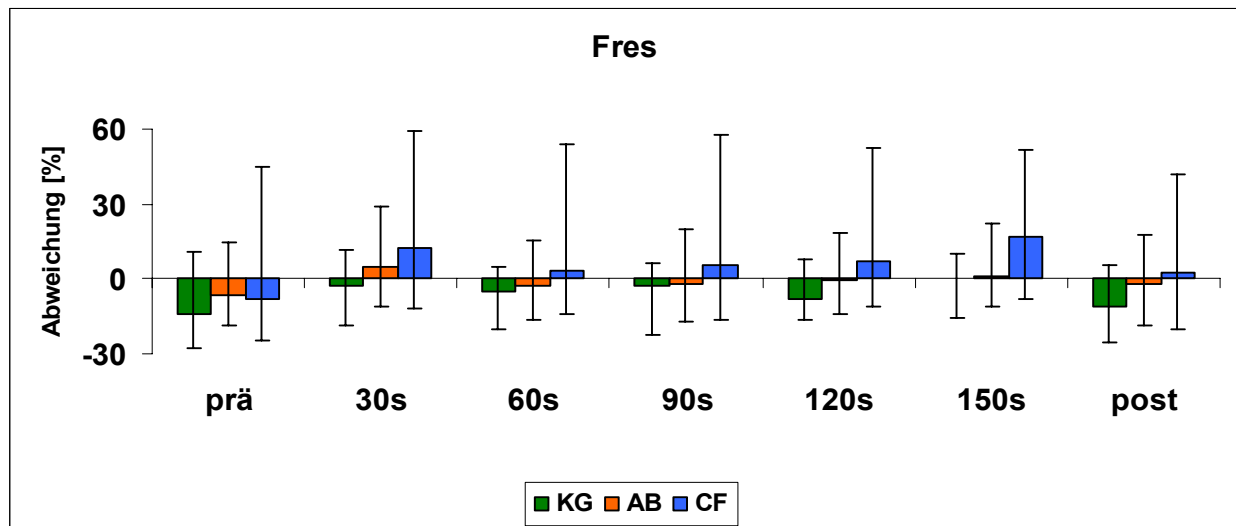


Abb. 68: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für Fres

Atemzugvolumen AZV

Signifikante Unterschiede treten bei der Betrachtung des Atemzugvolumens zwischen den Gruppen nicht auf (Abb. 69). Die gesunden Probanden und die Mukoviszidosepatienten weisen in Ruhe ein höheres AZV auf als die Patienten mit Asthma bronchiale. Während IHV kommt es in allen drei Gruppen zu einer kontinuierlichen Zunahme des AZV, die bei den gesunden Probanden zu den höchsten Atemzugvolumina führt. Bei Betrachtung der Zeiträume 150s und post fällt auf, dass sich die Kontrollgruppe und die Patienten mit Asthma bronchiale deutlich schneller als die Patienten mit Mukoviszidose von der Belastung durch Isokapnische Hyperventilation erholen.

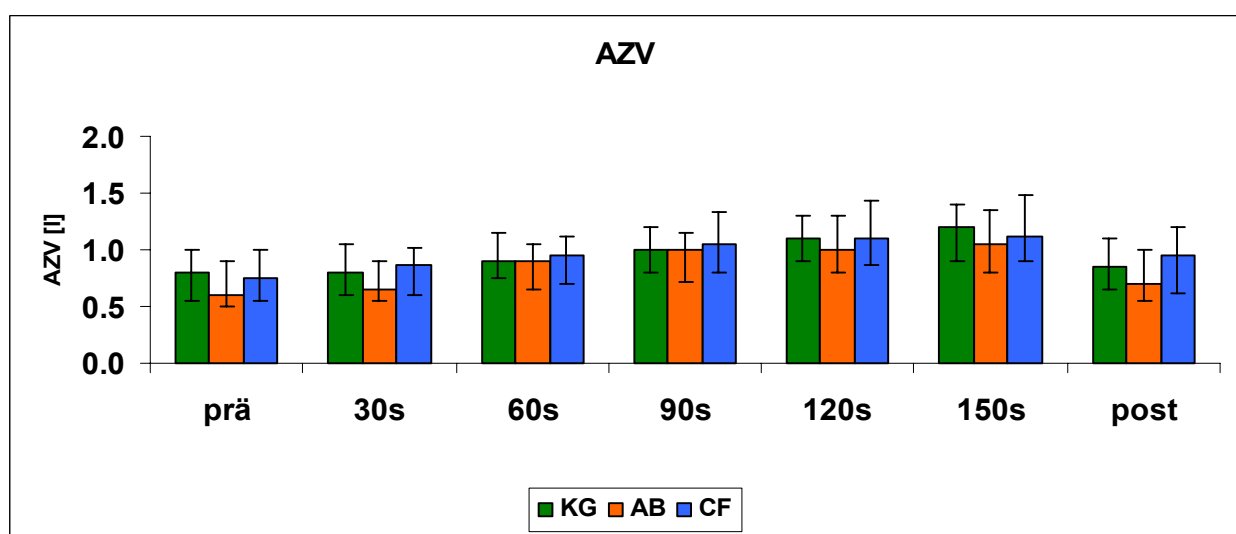


Abb. 69: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für AZV

Atemfrequenz AF

Bei Betrachtung des Verlaufes der Atemfrequenz treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Abb. 70). Während die Patienten mit Asthma bronchiale im Untersuchungsverlauf ein eher niedriges Atemzugvolumen aufweisen, erreichen sie bei der Betrachtung der AF vergleichsweise die höchsten Atemfrequenzen. Dies mag an der Altersverteilung mit einem großen Anteil an jüngeren Patienten liegen (s. Abschnitt 4.1, Material und Methoden).

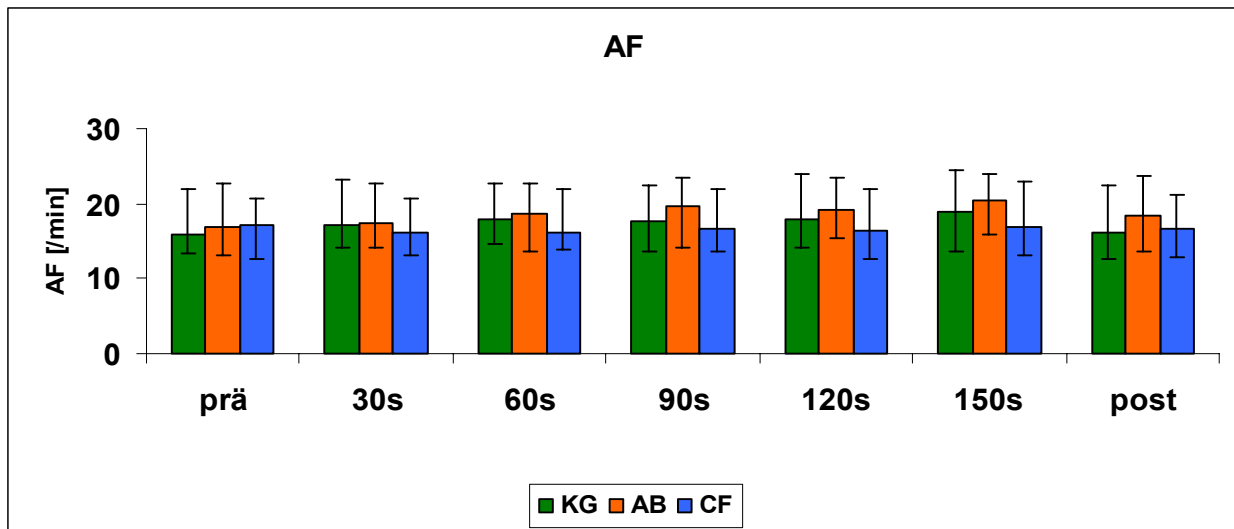


Abb. 70: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für AF

Atemminutenvolumen AMV

Signifikante Unterschiede treten bei der Betrachtung des Atemminutenvolumens unter Bronchoprovokation durch IHV im Gruppenvergleich nicht auf (Abb. 71). Es zeigt sich ein sehr ähnlicher Verlauf in allen drei beobachteten Gruppen.

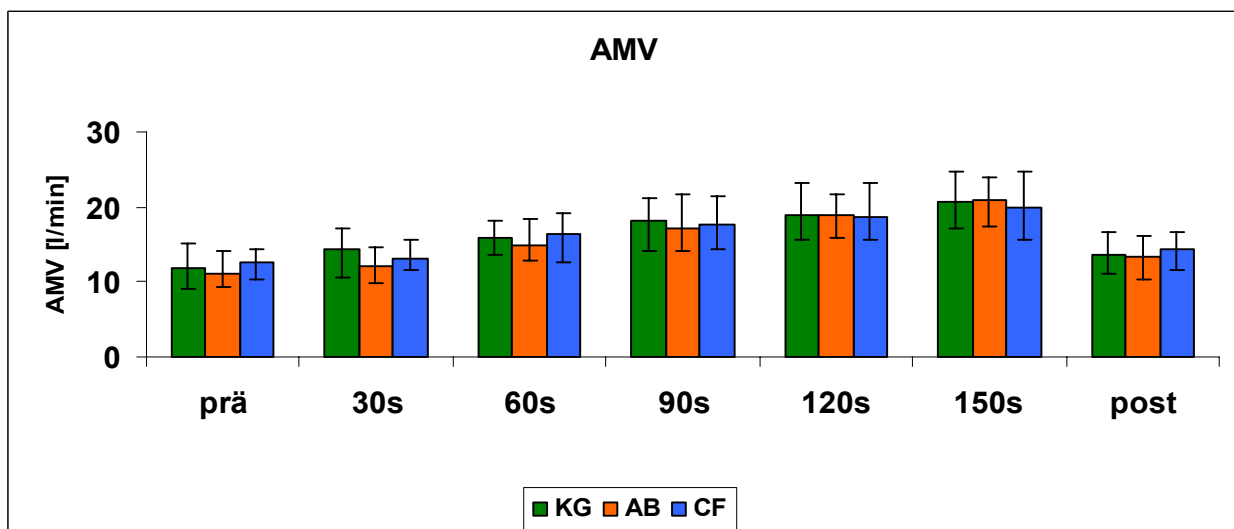


Abb. 71: Median und Quartile sowie Kontraste Kruskal-Wallis für AMV

5.2 Forcierte Spirometrie

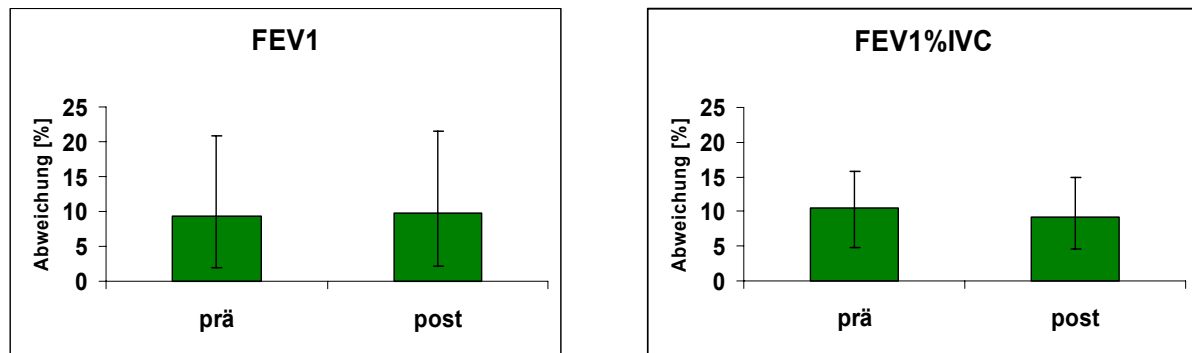
5.2.1 Forcierte Spirometrie vor und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb der Gruppen

Es folgt für die drei untersuchten Gruppen getrennt die graphische und tabellarische Darstellung der einzelnen spirometrischen Parameter vor und nach Isokapnischer Hyperventilation. Die Diagramme zeigen wiederum Median und Interquartilbereich. Die mit prä bezeichnete Säule kennzeichnet Median und Quartile des jeweiligen Parameters vor Isokapnischer Hyperventilation, die mit post bezeichnete Säule die entsprechenden Lageparameter nach IHV. In den Tabellen jeweils unterhalb der Graphiken sind die numerischen Werte für Median und Quartile jedes Parameters nachzulesen. Außerdem sind Mittelwert und Standardabweichung sowie die in den Gruppen aufgetretenen Minimal- und Maximalwerte jedes Parameters aufgeführt. Die Spalten prä>post, post>prä und prä=post geben Auskunft darüber, bei wie vielen Probanden / Patienten eine Verbesserung oder Verschlechterung eines Parameters unter IHV aufgetreten ist beziehungsweise wie viele Probanden / Patienten keine Veränderung durch Provokation mit IHV zeigten. In der jeweils letzten Spalte ist das mit dem Wilcoxon-Test erreichte Signifikanzniveau p festgehalten. Gefragt war danach, ob durch Provokation mit IHV eine signifikante Veränderung von spirometrischen Parametern zu verzeichnen ist. Die Spalte n gibt die Anzahl der Probanden / Patienten an, die gültige Messwerte für die Auswertung lieferten.

Forcierte Spirometrie der Kontrollgruppe

FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Durch Provokation mit IHV treten in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen von FEV₁ und FEV_{1%IVC} auf (Abb. 72). Die Mediane liegen etwa 10% über den individuellen Normwerten. Der Abfall des Medians der FEV_{1%IVC} von 10.6 auf 9.2% (Tab. 6) ist durch den gleichzeitigen Anstieg des Medians der IVC von -5.4 auf -3.8% zu erklären (Tab. 7).

Abb. 72: Median und Quartile für FEV₁ und FEV_{1%IVC}Tab. 6: Lageparameter und Wilcoxon-Test für FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV ₁	prä	46	11.3	13.6	-16.9	57.2	2.0	9.4	20.9	19	24	3	0.847
	post	47	11.5	13.4	-15.4	52.5	2.2	9.7	21.5				
Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV _{1%IVC}	prä	46	9.7	6.5	-3.9	20.0	4.8	10.6	15.9	24	19	3	0.398
	post	47	9.2	6.0	-4.7	19.5	4.5	9.2	14.9				

FVC und IVC

Die Veränderungen von FVC und IVC sind statistisch nicht signifikant (Abb. 73). Jeweils 21 Probanden zeigen eine Verschlechterung von FVC und IVC nach IHV, bei 22 Probanden tritt entsprechend eine Verbesserung auf. Die Mediane liegen im Bereich der individuellen Normwerte (Tab. 7). Der leichte Anstieg der IVC ist durch Rekrutierung von zusätzlichem Lungenvolumen durch die Isokapnische Hyperventilation zu erklären.

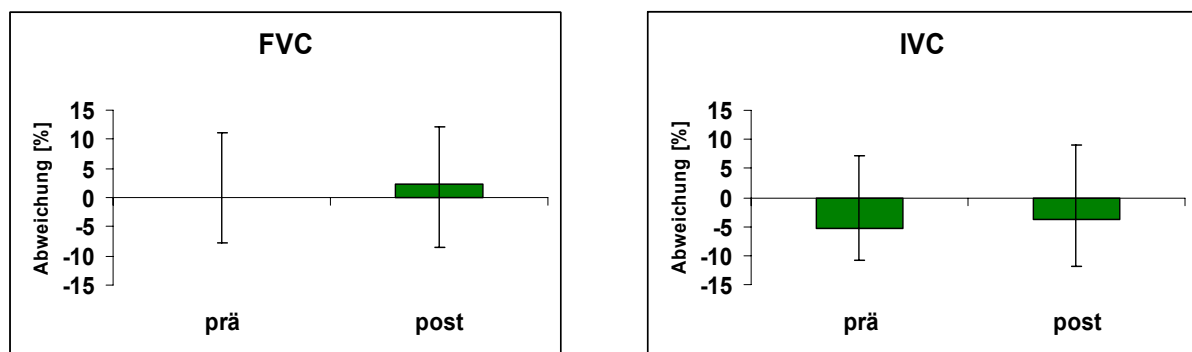


Abb. 73: Median und Quartile für FVC und IVC

Tab. 7: Lageparameter und Wilcoxon-Test für FVC und IVC

Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FVC	prä	46	2.3	14.0	-29.5	40.4	-7.8	0.0	11.1	21	22	3	0.947
	post	47	2.5	13.4	-26.4	35.5	-8.6	2.4	12.2				
Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
IVC	prä	46	-3.2	15.3	-47.3	33.0	-10.9	-5.4	7.1	21	22	3	0.664
	post	47	-3.1	15.5	-46.5	33.6	-11.8	-3.8	9.0				

MEF₂₅ und MEF₅₀

Die Flusswerte der kleinen und mittleren Atemwege zeigen keine signifikanten Veränderungen (Abb. 74). Die Mediane zeigen tendenziell einen Abfall von MEF₂₅ und MEF₅₀ nach IHV, die prä-post-Verteilungen untermauern dies aber nicht (Tab. 8).

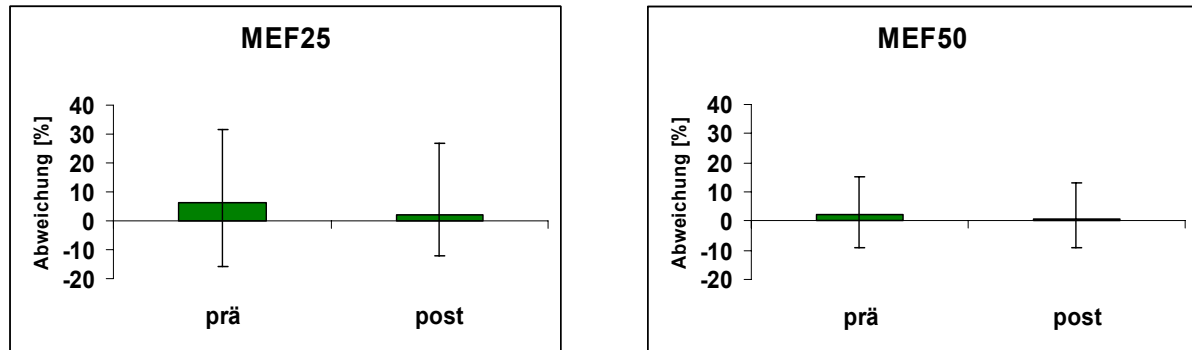


Abb. 74: Median und Quartile für MEF₂₅ und MEF₅₀

Tab. 8: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₂₅ und MEF₅₀

Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF25	prä	46	10.5	35.0	-43.6	122.8	-15.5	6.4	31.8	23	22	1	0.484
	post	47	8.1	32.3	-40.7	116.4	-12.2	2.2	27.0				
Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF50	prä	46	4.7	21.3	-32.5	67.2	-9.4	2.5	15.3	20	24	2	0.861
	post	47	4.9	20.4	-40.7	63.7	-9.1	0.7	13.3				

MEF₇₅ und PEF

Der Flusswert der großen Atemwege sowie der maximale expiratorische Spitzenfluss zeigen keine signifikanten Veränderungen (Abb. 75). Die Mediane liegen im Bereich der Norm, die prä-post-Verteilungen sind ausgeglichen (Tab. 9).

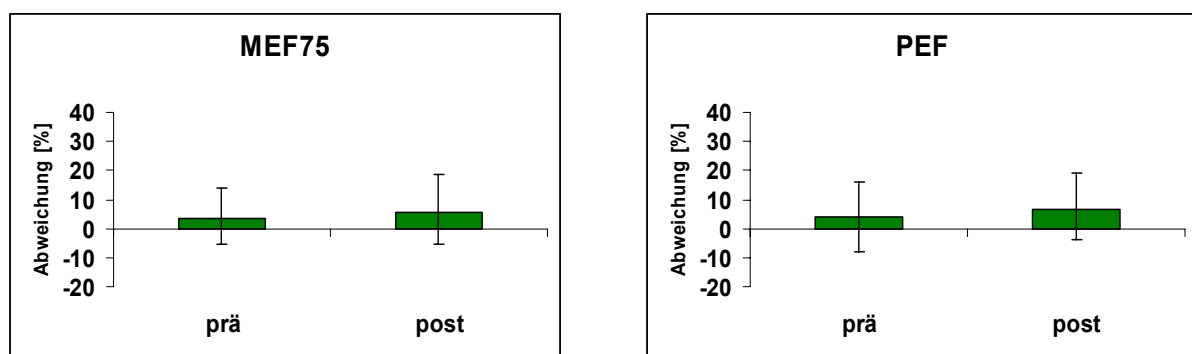


Abb. 75: Median und Quartile für MEF₇₅ und PEF

Tab. 9: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₇₅ und PEF

Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF75	prä	46	4.9	15.1	-22.8	46.0	-5.6	3.4	14.0	22	23	1	0.817
	post	47	5.3	17.0	-37.3	41.0	-5.3	5.5	18.4				
Kontrolle		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
PEF	prä	46	5.1	17.2	-29.3	59.5	-8.3	3.9	16.1	22	23	1	0.718
	post	47	5.6	17.6	-34.3	54.6	-3.8	6.6	19.1				

Forcierte Spirometrie der Gruppe Asthma bronchiale

FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Die FEV₁-Mediane liegen mit 4.6 und 6.5% unter denen der Kontrolle. Ihr Anstieg durch IHV ist zwar nicht signifikant, jedoch zeigen auch die prä-post-Verteilungen eine deutliche Präferenz zugunsten eines FEV₁-Anstieges (Abb. 76 und Tab. 10). Der Abfall des FEV_{1%IVC}-Medians ist durch den Anstieg der IVC erklärt (Abb. 77).

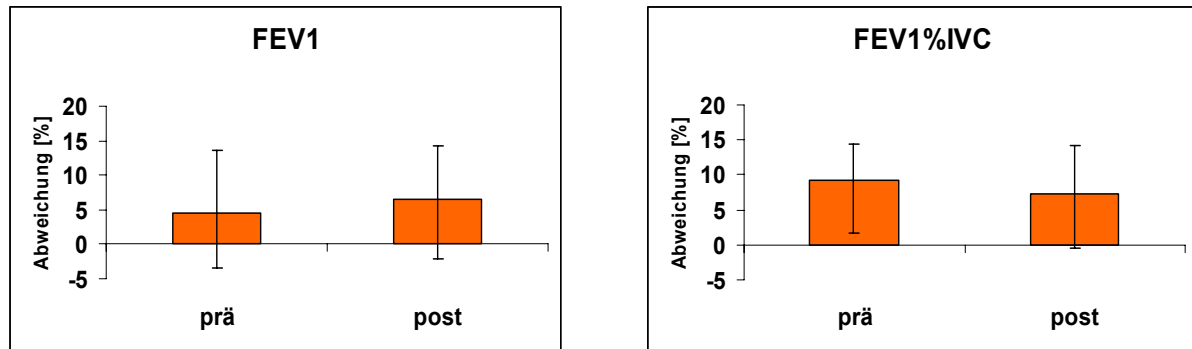


Abb. 76: Median und Quartile für FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Tab. 10: Lageparameter und Wilcoxon-Test) für FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV ₁	prä	86	5.6	17.0	-40.2	45.6	-3.4	4.6	13.6	31	52	2	0.076
	post	86	6.4	17.1	-39.0	47.4	-2.1	6.5	14.3				
Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV _{1%IVC}	prä	86	6.2	10.4	-27.7	20.2	1.8	9.3	14.3	34	42	9	0.643
	post	86	5.8	10.9	-27.1	20.2	-0.5	7.3	14.2				

FVC und IVC

Die Mediane der FVC liegen im Bereich der Normwerte und verändern sich kaum (Abb. 77). Statistisch signifikant ist der Anstieg der IVC mit einem $p = 0.012$ im Wilcoxon-Test (Tab. 11). Diese Verbesserung der IVC ist als Ausdruck der durch Hyperventilation provozierten Rekrutierung des inspiratorischen Reservevolumens zu verstehen. Die IVC-Mediane der Kontrollgruppe werden jedoch nicht erreicht.

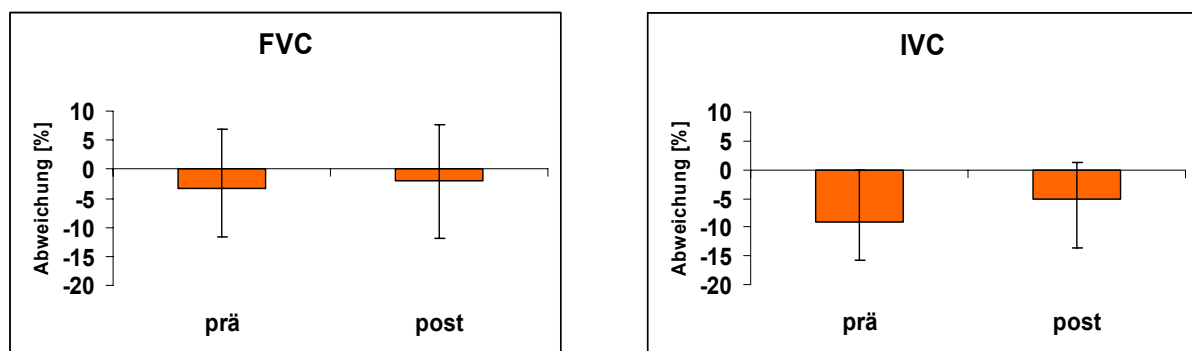


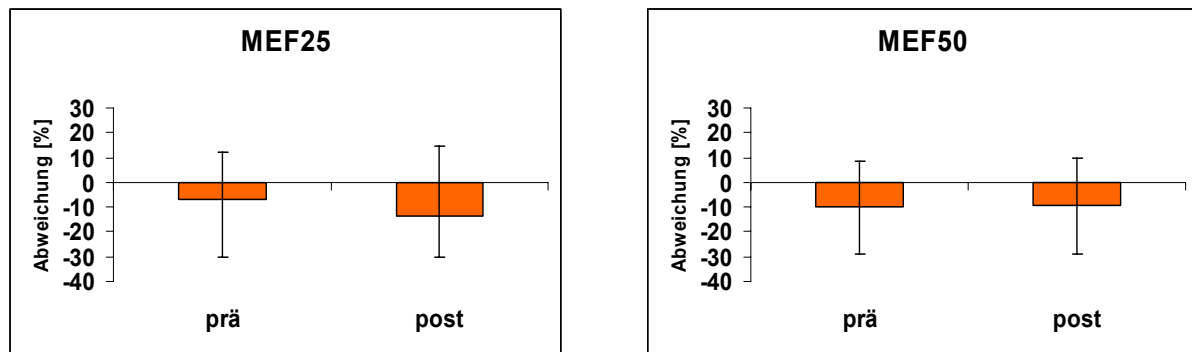
Abb. 77: Median und Quartile für FVC und IVC

Tab. 11: Lageparameter und Wilcoxon-Test für FVC und IVC

Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FVC	prä	86	-2.1	15.7	-64.4	44.3	-11.7	-3.3	6.8	37	45	3	0.131
	post	86	-0.4	14.0	-29.4	40.0	-11.9	-1.9	7.7				
Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
IVC	prä	86	-7.5	13.6	-41.5	30.0	-15.8	-9.0	-0.1	29	53	3	0.012
	post	86	-6.1	13.5	-36.2	33.2	-13.5	-5.2	1.2				

MEF₂₅ und MEF₅₀

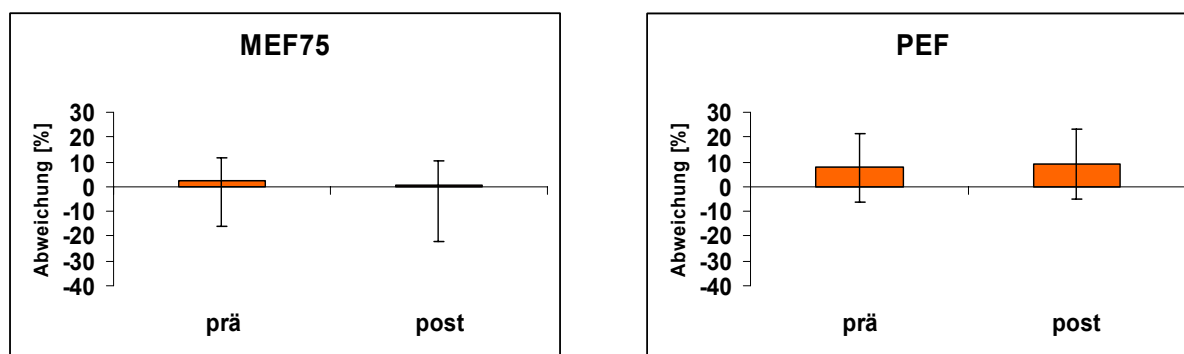
Bei MEF₂₅ gehen die Aussagen der Lagemaße auseinander. Während sich der Mittelwert nach IHV unverändert zeigt, fällt der Median deutlich ab. Angesichts der großen Schwankungen der Minimal- und Maximalwerte scheint der Median jedoch das robustere Maß zu sein. Die prä-post-Verteilungen fallen für MEF₂₅ und MEF₅₀ leicht zugunsten prä>post aus (Abb. 78 und Tab. 12).

Abb. 78: Median und Quartile für MEF₂₅ und MEF₅₀Tab. 12: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₂₅ und MEF₅₀

Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF25	prä	86	-6.0	32.7	-83.5	92.8	-30.0	-6.7	12.1	45	40	0	0.452
	post	86	-6.0	35.9	-64.5	141.3	-29.9	-13.4	14.5				
Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF50	prä	86	-10.1	26.9	-72.6	67.4	-28.8	-10.0	8.3	44	40	1	0.489
	post	86	-10.3	27.2	-77.6	74.9	-28.8	-9.5	9.5				

MEF₇₅ und PEF

MEF₇₅ und PEF verändern sich unter dem Einfluss der Isokapnischen Hyperventilation kaum. Die Peak-flow-Werte liegen jeweils über denen der Kontrolle (Abb. 79 und Tab. 13).

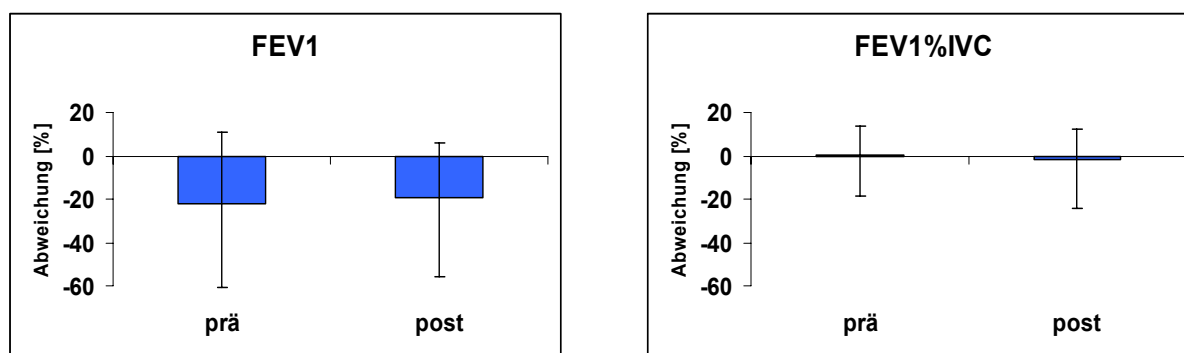
Abb. 79: Median und Quartile für MEF₇₅ und PEFTab. 13: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₇₅ und PEF

Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF75	prä	86	-2.3	23.9	-65.7	51.7	-16.2	2.4	11.5	39	45	1	0.371
	post	86	-3.9	24.2	-61.9	53.5	-22.0	0.3	10.6				
Asthma		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
PEF	prä	86	7.5	19.3	-43.8	56.5	-6.0	8.1	21.3	40	44	1	0.448
	post	86	8.1	20.0	-42.9	59.9	-4.8	8.8	23.4				

Forcierte Spirometrie der Gruppe Mukoviszidose

FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Die FEV₁-Mediane liegen krankheitstypisch unter den Erwartungswerten. Gleichzeitig erreichen die FEV_{1%IVC}-Mediane durchaus die individuellen Normen (Abb. 80 und Tab. 14). Die IHV bewirkt keine aussagekräftigen Veränderungen der FEV₁, jedoch tritt bei zwei Drittel der untersuchten Patienten eine Verbesserung der FEV₁ nach IHV auf (post>prä).

Abb. 80: Median und Quartile für FEV₁ und FEV_{1%IVC}Tab. 14: Lageparameter und Wilcoxon-Test für FEV₁ und FEV_{1%IVC}

Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV1	prä	36	-23.8	35.8	-77.2	36.9	-60.5	-21.8	10.9	11	20	3	0.139
	post	34	-22.8	35.4	-75.9	38.3	-56.1	-19.3	5.7				
Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FEV1%IVC	prä	36	-4.1	19.1	-41.0	19.6	-18.6	0.5	13.4	14	19	1	0.964
	post	34	-5.2	18.7	-42.1	19.7	-24.4	-1.4	12.3				

FVC und IVC

Die in- und expiratorischen Vitalkapazitäten liegen deutlich unterhalb der Norm. Als Ursache hierfür kommen zwei bei Mukoviszidose typische Pathomechanismen in Frage. So kommt es einerseits durch die chronische pulmonale Entzündung mit Zerstörung elastischer Strukturen zur Ausbildung von Lungenemphysem und interstitieller Fibrose. Dieser echte Verlust von Lungengewebe kommt einer restriktiven Ventilationsstörung gleich. Andererseits führt die entzündliche Zerstörung und Fibrosierung der Bronchialwand zu einer erhöhten Wandinstabilität und Kollapsneigung der Atemwege, die sich durch größere Druckunterschiede bei forcierter In- und Expiration noch verstärkt. Diese Kollapsneigung der Atemwege entspräche eher einer obstruktiven Ventilationsstörung. Der beschriebene Pathomechanismus der Kollapsneigung lässt schon darauf schließen, dass diese Art von Obstruktion nicht durch pharmakologische Bronchodilatation zu beheben ist. Auch durch Isokapnische Hyperventilation kann eine zusätzliche Rekrutierung von Lungenvolumen deshalb nicht gelingen (Abb. 81 und Tab. 15).

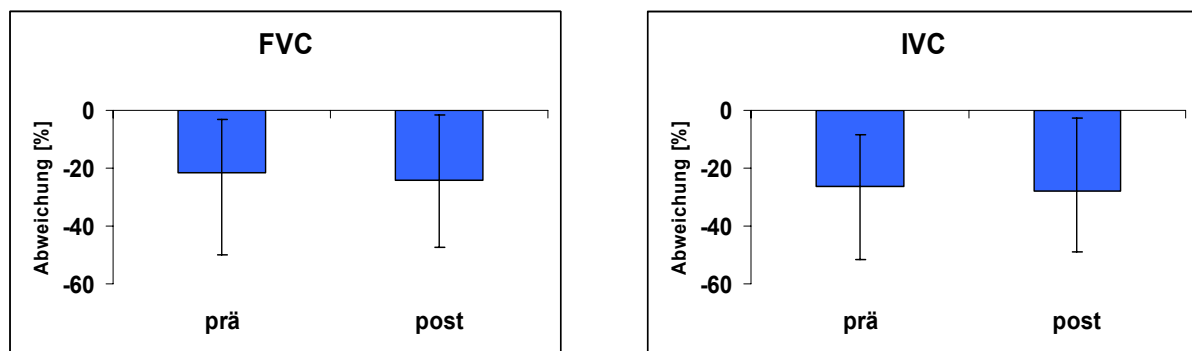


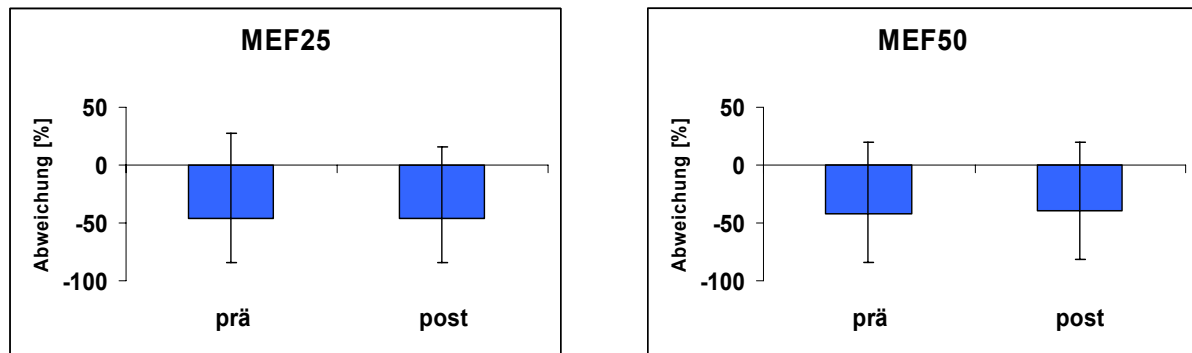
Abb. 81: Median und Quartile für FVC und IVC

Tab. 15: Lageparameter und Wilcoxon-Test für FVC und IVC

Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
FVC	prä	36	-24.0	26.4	-64.8	32.0	-49.8	-21.7	-3.2	12	22	0	0.174
	post	34	-22.9	26.5	-62.5	30.1	-47.4	-24.3	-1.5				
Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
IVC	prä	36	-27.7	23.9	-65.5	18.8	-51.7	-26.6	-8.3	20	13	1	0.391
	post	34	-27.9	23.2	-64.8	10.8	-49.0	-28.1	-2.6				

MEF₂₅ und MEF₅₀

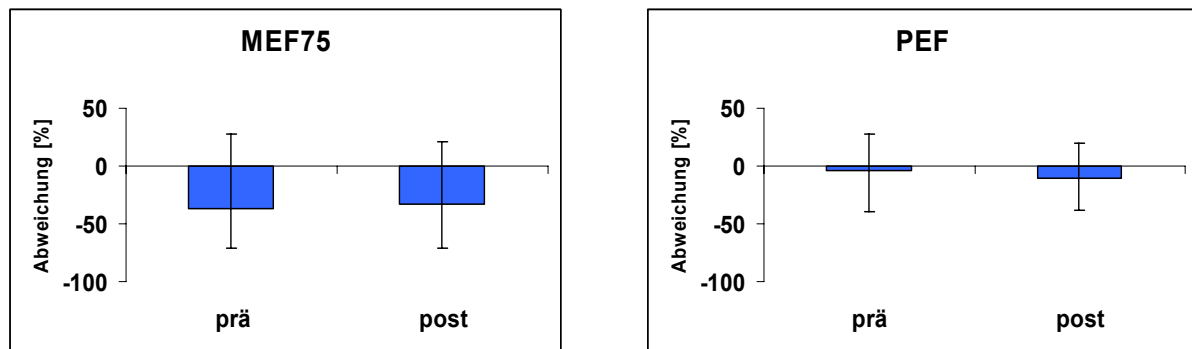
Die Flusswerte der kleinen Atemwege stellen sich wie für Mukoviszidose typisch deutlich reduziert dar. Die IHV hat darauf keinen Einfluss. Auffällig ist, wie auch bei den anderen spirometrischen Parametern in der Gruppe der Mukoviszidosepatienten, die große Streubreite der Werte. Diese ist Ausdruck der unterschiedlichen Schwere der Erkrankung bei den untersuchten Patienten (Abb. 82 und Tab. 16).

Abb. 82: Median und Quartile für MEF₂₅ und MEF₅₀Tab. 16: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₂₅ und MEF₅₀

Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF25	prä	36	-31.2	56.0	-91.8	74.8	-83.7	-45.8	27.0	13	18	2	0.769
	post	33	-35.7	49.9	-91.4	56.0	-84.1	-46.6	15.1				
Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF50	prä	36	-31.8	52.2	-93.1	60.3	-83.6	-41.6	20.1	16	16	2	0.896
	post	34	-31.1	52.9	-93.1	63.2	-82.0	-38.8	19.7				

MEF₇₅ und PEF

An der unterschiedlichen Betroffenheit der Mediane der Atemflusswerte PEF, MEF₇₅, MEF₅₀ und MEF₂₅ kann die periphere Problematik der Mukoviszidosepatienten mit Kollaps der kleinen und entzündlich umgebauten Atemwege nachvollzogen werden. Die Situation wird durch Isokapnische Hyperventilation erwartungsgemäß wiederum nur wenig beeinflusst (Abb. 83 und Tab. 17).

Abb. 83: Median und Quartile für MEF₇₅ und PEFTab. 17: Lageparameter und Wilcoxon-Test für MEF₇₅ und PEF

Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
MEF75	prä	36	-25.9	47.2	-90.7	53.3	-71.5	-36.6	27.3	16	18	0	0.602
	post	34	-23.9	47.8	-88.9	60.8	-71.5	-32.8	21.0				
Mukoviszidose		n	MW	SD	Min	Max	25.Q	Median	75.Q	prä>post	post>prä	prä=post	p
PEF	prä	36	-7.1	36.5	-75.6	56.3	-40.0	-3.5	28.3	16	18	0	0.739
	post	34	-7.8	36.6	-78.2	65.7	-38.1	-10.6	19.3				

5.2.2 Forcierte Spirometrie vor und nach Isokapnischer Hyperventilation im Gruppenvergleich

Nachfolgend sind für die drei untersuchten Gruppen im Vergleich die einzelnen spirometrischen Parameter vor und nach Isokapnischer Hyperventilation dargestellt. Die Darstellung von Medianen und Quartilen erfolgt in bekannter Weise. Die Bezeichnungen prä und post kennzeichnen die spirometrischen Parameter vor beziehungsweise nach IHV. Die beiden Tabellen jeweils rechts der Abbildungen geben Überblick darüber, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen. Es wurde mit dem globalen Test nach Kruskal-Wallis getestet. Zwischen welchen Gruppen sich signifikante Unterschiede finden, wurde mit Kontraste Kruskal-Wallis spezifiziert. Dabei zeigt ein Stern ein Signifikanzniveau $p < 0.05$ an, ein leeres Feld kennzeichnet das Fehlen signifikanter Unterschiede.

FEV₁

Der graphische Vergleich bildet eindrucksvoll die Abweichung der FEV₁-Werte der Mukoviszidosepatienten im Vergleich zu Gesunden und Asthmatikern ab (Abb. 84). Zwischen Gesunden und Mukoviszidosepatienten ist der Unterschied vor und nach IHV auf dem Signifikanzniveau von 0.05 statistisch signifikant (Abb. 85). In keiner der drei Gruppen findet ein FEV₁-Abfall unter Isokapnischer Hyperventilation statt. Wie auch bei den anderen spirometrischen Parametern fällt die große Streubreite der FEV₁-Werte bei den Mukoviszidosepatienten auf.

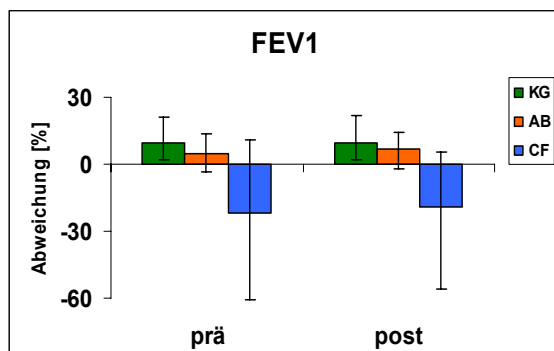


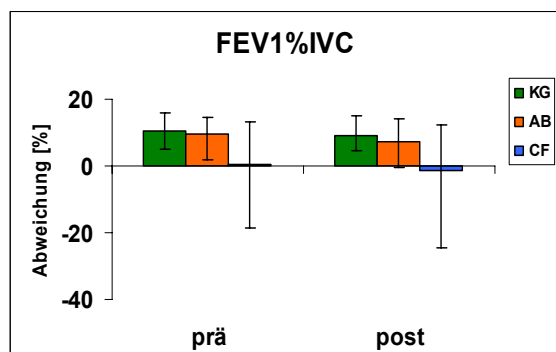
Abb. 84: Median und Quartile für FEV₁

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG		*	KG		*
AB			AB		

Abb. 85: Kontraste Kruskal-Wallis

FEV_{1%IVC}

Abb. 86 zeigt das Verhältnis von FEV_{1%IVC} zwischen den 3 Gruppen, signifikante Unterschiede treten dabei nicht auf (Abb. 87).

Abb. 86: Median und Quartile für FEV₁%IVC

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG			KG		
AB			AB		

Abb. 87: Kontraste Kruskal-Wallis

FVC

Die FVC von Gesunden und Asthmaticern einerseits und Mukoviszidosepatienten andererseits unterscheiden sich vor und nach IHV signifikant voneinander (Abb. 89). Nur in der Mukoviszidosegruppe fällt die FVC unter IHV leicht ab (Abb. 88).

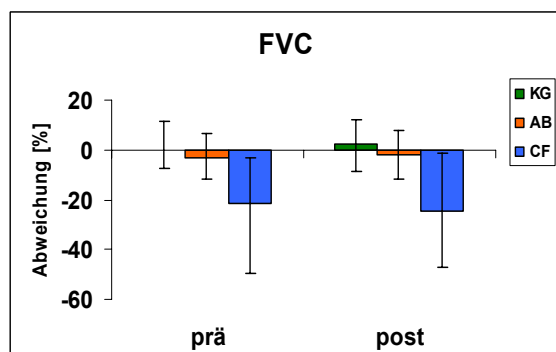


Abb. 88: Median und Quartile für FVC

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG		*	KG		*
AB		*	AB		*

Abb. 89: Kontraste Kruskal-Wallis

IVC

Wie schon an anderer Stelle bemerkt, steigt die IVC in den Gruppen von gesunden Probanden und Asthmapatienten als Ausdruck der zusätzlichen Rekrutierung von Lungengewebe unter Belastung / Isokapnischer Hyperventilation noch an (Abb. 90). Abb. 91 zeigt wiederum die zwischen den Gruppen aufgetretenen Signifikanzen.

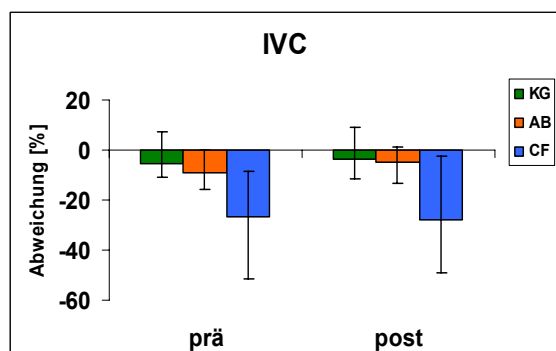


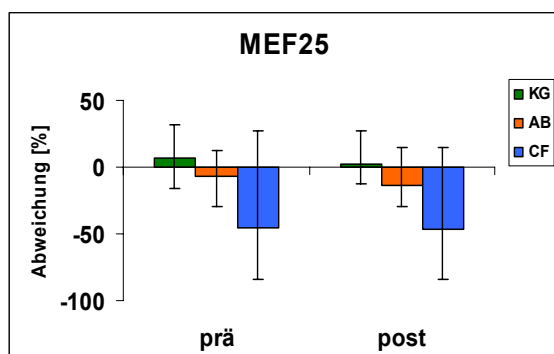
Abb. 90: Median und Quartile für IVC

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG		*	KG		*
AB		*	AB		*

Abb. 91: Kontraste Kruskal-Wallis

MEF₂₅

Während Isokapnischer Hyperventilation verändert sich der maximale expiratorische Fluss in den kleinen Atemwegen am deutlichsten in der Gruppe der Patienten mit Asthma bronchiale (Abb. 92). Dort fällt der Median der Normabweichung von -6.7 auf -13.4 ab (s. Tab. 12). Zwar liegen die medianen Abweichungen in der Gruppe der Mukoviszidosepatienten mit -45.8 beziehungsweise -46.6 erwartungsgemäß weit unter den Werten der Asthmatiker (s. Tab. 16), durch Isokapnische Hyperventilation findet jedoch kein weiterer Abfall mehr statt. Signifikante Unterschiede treten bei MEF₂₅ nur zwischen Kontrolle und Mukoviszidose und diese wiederum nur nach IHV auf (Abb. 93).

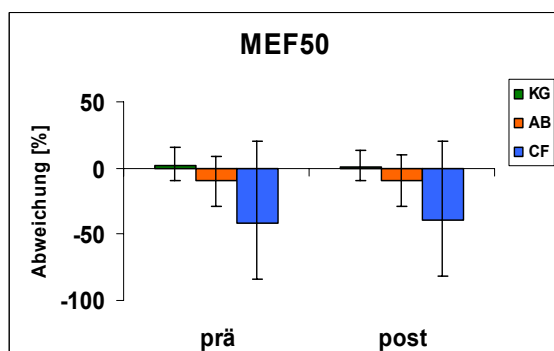
Abb. 92: Median und Quartile für MEF₂₅

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG			KG		*
AB			AB		

Abb. 93: Kontraste Kruskal-Wallis

MEF₅₀

Der MEF₅₀ der Asthmapatienten zeigt im Vergleich zum MEF₂₅ schon wieder ein anderes Verhalten, die Mediane steigen unter IHV sogar leicht an (Abb. 94 und Tab. 12). In den beiden anderen Gruppen treten nur minimale Veränderungen auf, diese erzeugen jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Mukoviszidosepatienten nach IHV (Abb. 95).

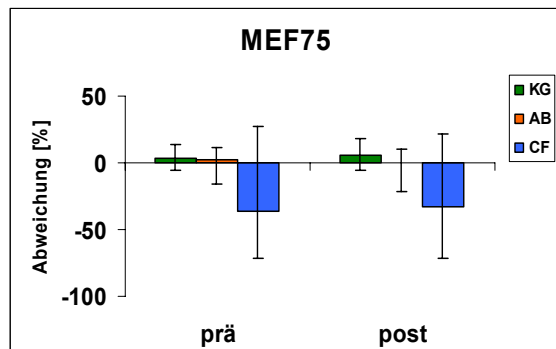
Abb. 94: Median und Quartile für MEF₅₀

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG			KG		*
AB			AB		

Abb. 95: Kontraste Kruskal-Wallis

MEF₇₅

Der maximale expiratorische Fluss bei 75% der Vitalkapazität werden durch Isokapnische Hyperventilation in allen 3 Gruppen nur unwesentlich beeinflusst (Abb. 96). Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Abb. 97).

Abb. 96: Median und Quartile für MEF₇₅

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG			KG		
AB			AB		

Abb. 97: Kontraste Kruskal-Wallis

PEF

Bei Betrachtung des PEF und der MEF₂₅₋₇₅ im Vergleich fällt auf, dass sich besonders in der Gruppe der Mukoviszidosepatienten ein Großteil des Abfalls des expiratorischen Flusses zwischen maximalem Spitzenfluss und maximalem expiratorischen Fluss bei 75% der Vitalkapazität und damit in der ersten Phase der Expiration vollzieht. Während sich der Peak-flow bei Patienten mit Mukoviszidose unter Isokapnischer Hyperventilation verschlechtert, verbessert er sich bei den gesunden Probanden und den Asthmapatienten (Abb. 98). Signifikante Unterschiede treten zwischen den Gruppen nicht auf (Abb. 99).

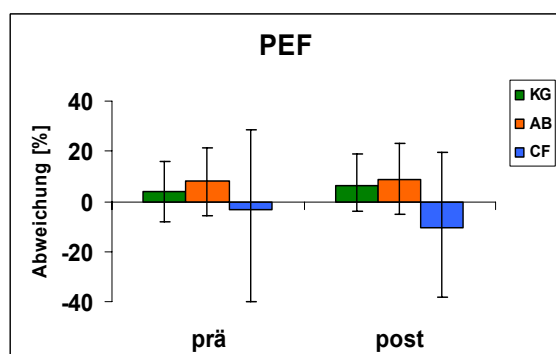


Abb. 98: Median und Quartile für PEF

prä	AB	CF	post	AB	CF
KG			KG		
AB			AB		

Abb. 99: Kontraste Kruskal-Wallis

6 Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Methode der Isokapnischen Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem CO₂-Anteil von 5% hat einen eher experimentellen Charakter als dass sie das Ziel der Evaluation als alternatives und einfach durchzuführendes bronchiales Provokationsverfahren verfolgt. Es wird das Verhalten der weniger bekannten impulsoszillometrischen Parameter vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation studiert, um genauere Erkenntnisse über Auftreten und Dynamik pulmonaler Veränderungen während einer milden pulmonalen Belastung zu gewinnen. Untersucht wurde dazu ein im Literaturvergleich großes und damit aussagekräftiges Kollektiv von insgesamt 167 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder die Diagnose eines Asthma bronchiale oder einer Mukoviszidose gestellt war oder die als gesunde Vergleichsgruppe in die Untersuchung eingingen.

6.1 Isokapnische Hyperventilation

Die Isokapnische Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem inspiratorischen CO₂-Anteil von 5% als Methode zur bronchialen Provokation wurde erstmals von Rosenthal (1984) und Phillips et al. (1985) beschrieben. In der Folgezeit wurde die Isokapnische Hyperventilation von den Arbeitsgruppen um Eliasson et al. (1992), Roach et al. (1994), Hurwitz et al. (1995), Argyros et al. (1995) und Argyros et al. (1996) im Vergleich zu anderen bronchialen Provokationsverfahren evaluiert und weiter standardisiert. Eine ununterbrochene sechsminütige Isokapnische Hyperventilation mit einem Atemminutenvolumen in Höhe der 30-fachen Ausgangs-FEV₁ wird von Argyros et al. (1996) als Standardverfahren empfohlen. Um dieses Atemminutenvolumen zu gewährleisten, haben Hurwitz et al. (1995) die Flussrate des Inspirationsgases gemessen und im Inhalationskreislauf einen Reservoirbeutel mit einem definierten Volumen installiert. Die untersuchten Patienten wurden instruiert, ihr Atemzugvolumen und ihre Atemfrequenz so anzupassen, dass der Reservoirbeutel jeweils halb gefüllt blieb. Als Maß der Bronchokonstriktion wurde in allen Protokollen der im Anschluss an die Isokapnische Hyperventilation erzielte FEV₁-Abfall im Vergleich zum Ausgangswert angegeben.

Die Untersuchungen der bisher genannten Arbeitsgruppen zur Isokapnischen Hyperventilation wurden stets an Erwachsenen mit Asthma bronchiale durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden in dieser Arbeit überwiegend Kinder ab dem vierten Lebensjahr untersucht. Außer Patienten mit Asthma bronchiale nahmen auch Patienten mit Mukoviszidose an den Untersuchungen zur Isokapnischen Hyperventilation teil. Eine dritte Gruppe pädiatrischer und pulmonal gesunder Probanden wurde als Kontrolle mitgeführt. Die Zusammensetzung der von uns untersuchten Patienten und Probanden verlangt eine Adaptation der Vorgehensweisen. So erschwert einerseits das altersabhängig limitierte Kooperationsvermögen von Kindern alle Lungenfunktionsuntersuchungen mit forcierten Manövern oder vorgegebenen Ventilationsgrößen. Andererseits sind ebendiese Untersuchungen für pulmonal schwer beeinträchtigte Patienten kaum durchführbar. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der bisherigen Ausführungen die Isokapnische Hyperventilation in modifizierter Weise durchgeführt. Alle Patienten und Probanden atmeten ad libitum ein Gasgemisch aus einer Druckluftflasche mit einem CO_2 -Anteil von 5% über einen Zeitraum von $2\frac{1}{2}$ Minuten. Der gewählte Zeitraum von $2\frac{1}{2}$ Minuten ergab sich durch die technischen Vorgaben des IOS-MasterScreen-Systems, welches ununterbrochene Messungen über maximal diesen Zeitraum erlaubte. Im Inspirationsschenkel des Systems befand sich ein Kunststoffreservoir, welches durch das Gasgemisch aus der Druckluftflasche gespeist und vom Untersucher manuell so reguliert wurde, dass es stets etwa halb gefüllt war. Es wurden keine Vorgaben über das zu erbringende Atemminutenvolumen gemacht. Das gemessene Atemminutenvolumen als Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz ist in der hier dargestellten Untersuchung also als Anpassung der Spontanatmung an das erhöhte CO_2 -Angebot der Inspirationsluft zu verstehen. Im Vergleich zur normalen Inspirationsluft, in der näherungsweise kein CO_2 enthalten ist, bedeutet der Zusatz von 5% CO_2 ($\text{FiCO}_2 = 0.05$) einen Anstieg des CO_2 noch über das Niveau der normalen Expirationsluft ($\text{FeCO}_2 = 0.04$). Anders als in der von Phillips et al. (1985) vorgeschlagenen Methode der Isokapnischen Hyperventilation dient in dieser Arbeit der Zusatz von CO_2 zur Inspirationsluft also nicht der Aufrechterhaltung der Isokapnie bei willkürlich gesteigertem Atemminutenvolumen, sondern ist selbst der Auslöser einer Hyperventilation zur Verhinderung der Hyperkapnie. Durch dieses Vorgehen, welches den Umfang der Kooperation auf die spontane Atmung am IOS-

MasterScreen-System reduziert, war es uns einerseits möglich, Kinder in sehr jungem Lebensalter zu untersuchen. Andererseits konnten durch die im Vergleich zur Isokapnischen Hyperventilation nach Phillips et al. (1985) deutlich mildere Hyperventilation (Tab. 18) auch Patienten mit schwerer pulmonaler Beeinträchtigung, von der ein Großteil der Mukoviszidosepatienten betroffen ist, in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Die Diskrepanz zwischen dem von Argyros et al. (1996) während Isokapnischer Hyperventilation geforderten Atemminutenvolumen in Höhe der 30-fachen Ausgangs- FEV_1 und dem nach unserer Untersuchungsanordnung maximal geatmeten Atemminutenvolumen ist für die drei untersuchten Gruppen in Tab. 18 dargestellt.

Tab. 18: Mediane für die absolute FEV_1 , die prozentuale Abweichung der FEV_1 vom Normwert, die kalkulierte absolute $FEV_1 \times 30$, das AMV in Ruhe sowie das maximal erreichte AMV während Isokapnischer Hyperventilation

	Kontrollgruppe	Asthma bronchiale	Mukoviszidose
FEV_1 [l/s]	3.5	2.8	2.0
FEV_1 Abw. [%]	9.4	4.6	-21.8
$FEV_1 \times 30$	105.0	84.0	60.0
AMV Ruhe [l/min]	11.8	11.0	12.5
AMV max [l/min]	20.6	21.0	20.0

Tab. 18 zeigt zum einen die im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte absolute FEV_1 in den beiden Patientengruppen. Da bei den FEV_1 -Absolutwerten Altersunterschiede berücksichtigt werden müssen, sind die prozentualen Abweichungen der FEV_1 von der Norm ebenfalls dargestellt (die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Ausführungen im Abschnitt 4.4.3). Durch diese Darstellungsweise wird der im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte FEV_1 -Absolutwert der Patienten mit Asthma bronchiale relativiert (er kommt durch das durchschnittlich jüngere Lebensalter der Asthmapatienten zustande) und andererseits die deutlich reduzierte FEV_1 der Patienten mit Mukoviszidose herausgehoben. Entsprechend der unterschiedlichen FEV_1 -Ausgangswerte zeigt die dritte Zeile der Tab. 18 die für die drei Gruppen kalkulierten 30-fachen FEV_1 -Werte, die nach Argyros et al. (1996) als Atemminutenvolumen über einen Zeitraum von sechs Minuten geatmet hätten werden müssen. In der letzten Zeile der Tab. 18 ist dazu vergleichend das von unseren Probanden und Patienten maximal geatmete Atemminutenvolumen gegenübergestellt. Ein Atemminutenvolumen in Höhe der 30-fachen Ausgangs- FEV_1 hätte den Probanden der Kontrollgruppe ein fünffach höheres, den Patienten mit

Asthma bronchiale ein vierfach höheres und den Patienten mit Mukoviszidose ein dreifach höheres Atemminutenvolumen abverlangt. Interessant ist das in allen drei Gruppen ähnliche maximale Atemminutenvolumen. So betrachtet, haben die Gesunden ihren FEV₁-Ausgangswert während Isokapnischer Hyperventilation versechsfacht, die Patienten mit Asthma bronchiale nahezu verachtfacht und die Patienten mit Mukoviszidose verzehnfacht.

Die Arbeiten um Phillips et al. (1985), Hurwitz et al. (1995) und Argyros et al. (1996) verfolgen allesamt das Ziel der Evaluation der Isokapnischen Hyperventilation als Methode zur bronchialen Provokation. Demgegenüber gilt die Aufmerksamkeit der vorliegenden Arbeit hauptsächlich der Untersuchung von Auftreten und Dynamik pulmonaler Veränderungen bei gesunden Probanden und Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose im unmittelbaren Verlauf der Isokapnischen Hyperventilation als einer moderaten pulmonalen Belastungsuntersuchung. Wie schon aus früheren Untersuchungen zur Atemkondensatsammlung unter Isokapnischer Hyperventilation an unserer Klinik bekannt (Scholle, 2006), ist der Hyperventilationsreiz unserer Untersuchungsanordnung zu schwach, um bei einem Großteil der prädisponierten Patienten eine relevante Bronchokonstriktion auszulösen. Nur bei Patienten mit stark hyperreagiblem Bronchialsystem sollte allenfalls eine leichte bronchokonstriktorische Reaktion ausgelöst werden.

Die etablierten bronchialen Provokationsverfahren mit Hyperventilation beurteilen das Ausmaß der Bronchokonstriktion an zwischen- und / oder nachgeschalteten, belastenden spirometrischen Untersuchungen. In dieser Arbeit lag das Interesse in der Aufzeichnung impulsoszillometrischer Daten vor, während und nach Isokapnischer Hyperventilation. Forcierte spirometrische Messungen wurden zwar durchgeführt, dienten aber vor allem dem Vergleich der weniger bekannten impulsoszillometrischen mit den international etablierten und standardisierten spirometrischen Parametern. Im Vergleich zur Forcierten Spirometrie, die eine Unterbrechung der Hyperventilation erfordert oder eben erst im Anschluss an die eigentliche Hyperventilation durchgeführt wird, erlaubt die Anwendung der Impulsoszillometrie die Aufzeichnung des unmittelbaren Hyperventilationsverlaufes und gibt damit einen diffizilen Einblick in das Auftreten und die Dynamik pulmonaler Veränderungen während eines pulmonalen Belastungstests. Durch den körperlich wenig belastenden Untersuchungsablauf konnten auch Daten an Patienten mit schwerer pulmonaler Erkrankung wie Mukoviszidose gewonnen werden.

Wie erwähnt, stellen die etablierten bronchialen Provokationsverfahren, die sich allesamt spirometrischer Untersuchungen bedienen, den Untersucher bei Anwendung im Kindesalter vor das Problem der mangelnden Kooperations- und Motivationsbereitschaft. Um diesem Problem zu begegnen, wurden computergestützte Animationsprogramme entwickelt. Diese sollen durch die visuelle Darstellung helfen, die Aufmerksamkeit und Motivation kleiner Kinder spielerisch auf die Lungenfunktionsuntersuchung zu konzentrieren und bei deren Durchführung zu instruieren. So haben Nielsen and Bisgaard (2000) im Rahmen der Kaltluftprovokation bei Kleinkindern die Umwandlung der am Pneumotachographen registrierten Strömung in den atmungsabhängigen Flug eines Luftballons eingesetzt, um ein erwünschtes Hyperventilationsniveau zu erreichen. Ähnliche Anwendungen wie z.B. das Ausblasen von Kerzen oder das Aufblasen eines Ballons sind für spirometrische Untersuchungen im Kindesalter im IOS-MasterScreen-System der Firma VIASYS Healthcare GmbH, Höchberg abrufbar. Der routinemäßige Einsatz solcher Computeranimationen kann nach Gracchi et al. (2003) jedoch nicht empfohlen werden. In ihrer Untersuchung an Kindern im Alter von 4-8 Jahren verschlechterten sich bei der Anwendung von Animationen Form und Reproduzierbarkeit von Fluss-Volumen-Kurven, speziell die Absolutwerte und die Reproduzierbarkeit so wichtiger Parameter wie der forcierten Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität. Als vorteilhaft erwies sich der Einsatz von Animationen nur zu Beginn der forcierten Expiration, wo sich ein signifikant höherer expiratorischer Spitzenfluss zeigte. Die gewünschte maximal forcierte und maximal tiefe Expiration, die für die Erkennung einer peripheren Obstruktion so wichtig ist, konnte jedoch nicht erreicht werden. Nach Ansicht von Gracchi et al. (2003) haben Computeranimationen deshalb ihre Berechtigung nur in der Eingewöhnung von Kindern in die Technik von Lungenfunktionsuntersuchungen. Nach einer kurzen Einübungsphase und bevor aus den gelieferten Fluss-Volumen-Kurven diagnostische oder therapeutische Konsequenzen gezogen werden, sollte auf ihren Einsatz verzichtet werden. Mit der Impulsoszillometrie, die den Kindern nur die spontane Atmung am IOS-MasterScreen-System abverlangt, konnten während der hier durchgeführten pulmonalen Belastungsuntersuchung mittels Isokapnischer Hyperventilation Lungenfunktionsdaten unabhängig von Animationsprogrammen gewonnen werden. Bei den mitgeführten spirometrischen Untersuchungen wurde, soweit möglich, auf den Einsatz von Animationen verzichtet.

6.2 Impulsoszillometrie: Intra- und Intergruppenvergleiche

Es folgen Vergleich und Diskussion der Dynamik der impulsoszillometrischen Parameter während und nach Isokapnischer Hyperventilation innerhalb und zwischen den drei untersuchten Gruppen (siehe Kapitel 5.1.1 und 5.1.2). Der Schwerpunkt soll dabei auf der Diskussion der Resistance und der ventilatorischen Parameter liegen. Über die impulsoszillometrischen Parameter vor Isokapnischer Hyperventilation gibt Kapitel 6.3 Auskunft. Bei den hier im Text angegebenen Zahlen handelt es sich jeweils um Medianwerte, es sei denn, es wird explizit anders ausgewiesen.

6.2.1 Resistance R5 und Resistance R20

Innerhalb der ersten 30 Sekunden der Isokapnischen Hyperventilation kommt es in den untersuchten Gruppen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu einem Anstieg der totalen und proximalen Atemwegswiderstände. Der Anstieg der Atemwegswiderstände betrifft vor allem den totalen Atemwegswiderstand R5. In der Kontrollgruppe und bei den Patienten mit Asthma bronchiale fällt er hochsignifikant mit einem $p \leq 0.01$ und bei den Patienten mit Mukoviszidose einfach signifikant mit einem $p \leq 0.05$ aus. Demgegenüber wird für den Anstieg des proximalen Atemwegswiderstandes R20 in der Kontrollgruppe und bei den Patienten mit Asthma bronchiale kein signifikantes und bei den Patienten mit Mukoviszidose wiederum ein einfach signifikantes Niveau erreicht. Überraschend ist nun die Tatsache, dass es bereits in der zweiten Phase der Isokapnischen Hyperventilation (30. bis 60. Sekunde) in allen drei untersuchten Gruppen wieder zu einem Abfall der Atemwegswiderstände kommt. Von dem Widerstandsabfall ist entgegen dem initialen Widerstandsanstieg auch der proximale Atemwegswiderstand R20 mehr betroffen. Dieser Widerstandsabfall ist in der Kontrollgruppe für R5 zunächst signifikant und im weiteren Verlauf der Hyperventilation hochsignifikant, für R20 sofort hochsignifikant. Bei den Patienten mit Asthma bronchiale ist der Abfall des totalen und proximalen Atemwegswiderstandes hochsignifikant, bei den Patienten mit Mukoviszidose ist der Widerstandsabfall zwar auch nachweisbar, jedoch wird kein signifikantes Niveau erreicht. Als Ursache für die fehlende Signifikanz bei den Mukoviszidosepatienten ist am ehesten die vergleichsweise kleine Gruppenstärke und große Inhomogenität der Gruppe bezüglich der Erkrankungsschwere zu sehen. Im weiteren Verlauf der Isokapnischen Hyperventilation treten nur noch geringgradige und nichtsignifikante Schwankungen der Resistance R5 und R20 auf, die Widerstände bleiben in allen

untersuchten Gruppen etwa auf dem Niveau, dass sie nach dem beschriebenen Widerstandsabfall erreicht haben. Damit unterscheidet sich die erste Phase der Isokapnischen Hyperventilation deutlich von allen weiteren Abschnitten des Hyperventilationszeitraumes und es bleiben die Ursachen dieser initialen schnellen Widerstandszunahme und des anschließenden Widerstandsverlustes zu diskutieren.

Auf dem jeweils erkrankungsspezifisch unterschiedlichen Ausgangsniveau laufen zu Beginn der Isokapnischen Hyperventilation in allen untersuchten Gruppen etwa gleichförmige Veränderungen der Resistance ab. Dies spricht dafür, dass es sich eher um ein erkrankungsunabhängiges Phänomen handelt. In der Kontrollgruppe sind Widerstandszunahme und -abfall bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Fallzahlen in den Gruppen nicht stärker oder schwächer ausgeprägt als in den beiden Patientengruppen. Die Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem CO₂-Anteil von 5% sollte zudem nicht ausreichen, um bei pulmonal gesunden Probanden eine relevante Atemwegsobstruktion auszulösen. Auch der Widerstandsabfall bei Fortsetzung der Isokapnischen Hyperventilation wäre bei Annahme einer hyperventilationsbedingten Atemwegsobstruktion nicht erklärt.

Als Ursache können komplexe Regulationsmechanismen der Atmung an eine vermehrte Beanspruchung angenommen werden. Dabei spielen mechanische, vegetative und lokale humorale Faktoren sowie Impulse von übergeordneten Zentren wie Bewusstsein und Emotionen eine Rolle, die letztendlich alle Einfluss auf den Tonus der Bronchialmuskulatur nehmen (Tammeling und Quanjer, 1984). Initial führt die Zunahme von Atemzugvolumen und Atemfrequenz zu erhöhten Strömungswiderständen in den Atemwegen. Im Verlauf kommt es über die Stimulation pulmonaler Dehnungsrezeptoren zu einer reflektorischen Erweiterung der Atemwege mit Abfall des Atemwiderstandes. Dieser Mechanismus ist als Hering-Breuer-Reflex bekannt (Tammeling und Quanjer, 1984). Neben der erwähnten Bronchodilatation ist er auch für die Hemmung der inspiratorischen Aktivität und die Einleitung der Expiration verantwortlich (Richter, 1997). Durch die Steigerung der Ventilation kommt es außerdem zur Belüftung vorher hypoventilierter Lungenareale und mit dieser Rekrutierung zusätzlichen Lungenvolumens zum Widerstandsverlust in der Peripherie. Der Tonus der Bronchialmuskulatur wird überwiegend durch das vegetative Nervensystem bestimmt. Während in Ruhe parasympathische und damit bronchokonstriktorische Effekte überwiegen, führt die durch die Inhalation des mit 5% CO₂ angereicherten Gasgemisches imitierte körperliche Belastung zu einer

Stimulation des Sympathikus mit nachfolgender Bronchodilatation. Nicht zu vernachlässigen sind auch psychische Einflussfaktoren auf Bronchialtonus und Atemmuster, besonders wenn man berücksichtigt, dass die Untersuchung zur Isokapnischen Hyperventilation für alle Probanden und Patienten neu war und daher eine gewisse initiale Anspannung und anschließende Gewöhnung angenommen werden kann. Zwar lagen in den drei Gruppen unterschiedliche Erfahrungen mit der Lungenfunktionsdiagnostik vor, da die gesunden Probanden in der Regel erstmals an Lungenfunktionsuntersuchungen teilnahmen, während sie für die beiden Patientengruppen fester und bekannter Bestandteil jeder Ambulanzvorstellung ist. Dennoch war die Durchführung einer Atmungsanalyse über einen recht langen Zeitraum von 2½ Minuten mit Atmung CO₂-angereicherter Luft aus einem sichtbaren Kunststoffbeutel sowohl für gesunde Probanden als auch Patienten eine neue und vielleicht auch etwas aufregende Erfahrung. Die zu Beginn der Isokapnischen Hyperventilation in allen Gruppen erhöhte Resistance wäre demnach Ausdruck der initialen Anspannung. Der Abfall der totalen und proximalen Resistance im weiteren Hyperventilationsverlauf wäre nach unserer Hypothese mit einer gewissen Gewöhnung an den Untersuchungsablauf und einer daraus resultierenden Entspannung der Probanden und Patienten zu erklären. Um die Hypothese von initialem Erwartungsdruck und anschließender Gewöhnung zu überprüfen, sollten in anderem Zusammenhang weitere Untersuchungen stattfinden. Eine mögliche Untersuchungsanordnung könnte darin bestehen, durch wiederholte kurze Isokapnische Hyperventilationen nachzuweisen, ob der kurzzeitige Widerstandsanstieg jedes Mal auftritt oder sich bei wiederholter Messung abschwächt. Außerdem sollte überprüft werden, ob der Widerstandsanstieg unmittelbar mit der Isokapnischen Hyperventilation einhergeht oder auch bei Impulsozillometrie mit Atmung von Raumluft auftritt. Klinische Relevanz hätten die vorgeschlagenen Untersuchungen insofern, dass impulsozillometrische Messungen üblicherweise über einen Zeitraum von 30 Sekunden aufgezeichnet werden (Smith und Vogel, 2000), also über ein Zeitintervall, in dem wir die höchsten Atemwegswiderstände gefunden haben. Sollte der Widerstandsanstieg tatsächlich mit einer gewissen Erwartungshaltung in Zusammenhang stehen und auch unabhängig von der Isokapnischen Hyperventilation auftreten, hätte dies Konsequenzen auf das Vorgehen bei impulsozillometrischen Messungen, insbesondere bei mit dieser Methode nicht vertrauten Probanden und Patienten.

6.2.2 Reactance X5 und Resonanzfrequenz Fres

Sowohl die Reactance X5 also auch die Resonanzfrequenz Fres zeigen sich als Parameter, die durch die Isokapnische Hyperventilation nach unserer Anordnung kaum beeinflusst werden. Da Wesentliches zu beiden Parametern schon an anderer Stelle dargestellt wurde (siehe Kapitel 5.1.1 und 5.1.2 sowie Kapitel 6.3), soll hier nicht weiter auf sie eingegangen werden.

6.2.3 Atemzugvolumen AZV

Die Atemzugvolumina in Ruhe liegen in der Kontrollgruppe und bei den Patienten mit Mukoviszidose mit jeweils 0.8 Litern höher als bei den Patienten mit Asthma bronchiale mit 0.6 Litern. Dies kann an dem höheren Altersdurchschnitt in den beiden erstgenannten Gruppen liegen. Insbesondere bei den gesunden Probanden, die in aller Regel erstmals an Lungenfunktionsuntersuchungen teilnahmen, ist auch die ungewohnte Atemsituation mit Atmung am Mundstück bei verschlossener Nase als Ursache des erhöhten Atemzugvolumens in Erwägung zu ziehen. Während in der ersten Phase der Isokapnischen Hyperventilation das Atemzugvolumen in der Kontrollgruppe noch konstant im Vergleich zum Ausgangswert bleibt, steigt es in den beiden anderen Gruppen bereits an. Im weiteren Hyperventilationsverlauf steigt das Atemzugvolumen in allen untersuchten Gruppen weiter an, wobei bei den Mukoviszidosepatienten bereits ab der dritten Phase der Hyperventilation ein Plateau von 1.1 Litern erreicht wird. Das am Ende der Isokapnischen Hyperventilation erreichte maximale Atemzugvolumen liegt mit 1.1-1.2 Litern in allen drei Gruppen ähnlich hoch. Nach Beendigung der Isokapnischen Hyperventilation kommt es in allen Gruppen zu einem Abfall der Atemzugvolumina, bei den Mukoviszidosepatienten liegt es mit 1.0 Litern noch am höchsten. Dies kann als Ausdruck einer langsameren Erholung der Mukoviszidosepatienten von der Isokapnischen Hyperventilation interpretiert werden. Demgegenüber erreichen die gesunden Probanden mit 0.9 Litern und die Asthmapatienten mit 0.7 Litern schnell annähernd ihr Ruheniveau wieder.

6.2.4 Atemfrequenz AF

Die Atemfrequenz in Ruhe liegt im Gruppenvergleich in der Kontrollgruppe mit 15.9 Atemzügen pro Minute am niedrigsten (Asthma bronchiale 16.8 /min, Mukoviszidose 17.1 /min). Dies könnte wiederum an der ersten Konfrontation der Gesunden mit Lungenfunktionsuntersuchungen liegen, die oft zu einer ganz bewussten und

vertieften Atmung mit erniedrigter Atemfrequenz führt. Bei den Patienten mit Mukoviszidose fällt im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen die hohe Ruheatemfrequenz auf, obwohl die Mukoviszidosepatienten die Gruppe mit dem höchsten Altersdurchschnitt darstellen und bei ihnen dementsprechend die niedrigste Atemfrequenz zu erwarten wäre. Diese Tatsache wird wohl dem restriktiven Aspekt der Erkrankung gerecht. So kommt es durch die Starrheit des Lungengewebes zu einer starken Stimulation pulmonaler Dehnungsrezeptoren, verbunden mit einer schnellen und flachen Atmung (Tammeling und Quanjer, 1984). Andererseits fällt der fehlende Anstieg der Atemfrequenz während der Isokapnischer Hyperventilation auf (Atemfrequenz 16.8 /min am Ende versus 17.1 /min vor Isokapnischer Hyperventilation), der durch eine mechanische Behinderung der Atmung bedingt sein kann. So treten durch die Obstruktion und Wandinstabilität der strukturveränderten Bronchialwände bei höheren Atemfrequenzen turbulente Strömungen auf, die zum expiratorischen Atemwegskollaps führen. Die Neigung zum expiratorischen Atemwegskollaps lässt sich an der impulsoszillometrischen Aufzeichnung eines Patienten mit Mukoviszidose eindrucksvoll nachvollziehen. Die Kurve der Impedance (untere Kurve) zeigt den sprunghaften Widerstandsanstieg jeweils zu Beginn der Expiration (Abb. 100). Im Vergleich dazu die Aufzeichnung eines gesunden Probanden (Abb. 101).

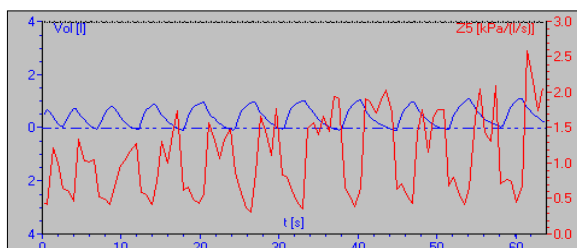


Abb. 100: Kollapsneigung der Atemwege bei Mukoviszidose

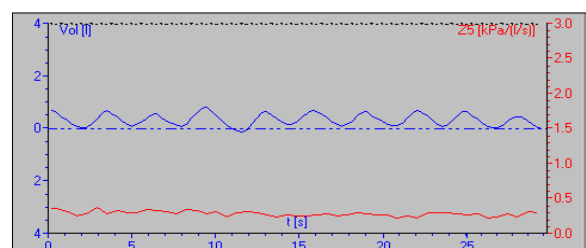


Abb. 101: Normalbefund

Durch Einsatz der Lippenbremse als Ausatemstenose im Alltag oder Anwendung spezieller Verfahren im Rahmen der Physiotherapie (PEP-Atmung / positive expiratory pressure breathing, Stenosieröhrchen) versuchen Patienten mit Mukoviszidose den expiratorischen Atemwegskollaps im Alltag zu vermeiden (Kieselmann und Lindemann, 2001). Dies ist im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik mit Atmung an einem breiten Mundstück nicht möglich.

6.2.5 Atemminutenvolumen AMV

Die kontinuierliche Zunahme des Atemminutenvolumens in allen Gruppen ist Ausdruck der CO_2 -Empfindlichkeit des respiratorischen Systems. So wird der durch die Inhalation des mit 5% CO_2 angereicherten Gasgemisches erhöhte CO_2 -Partialdruck im Blut über zentrale chemosensitive Areale in der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata und in geringerem Ausmaß auch über periphere Chemorezeptoren im Glomus aorticum und dem Karotissinusgebiet registriert. Über das „Atemzentrum“, ein neuronales Netzwerk in Pons und Medulla oblongata, laufen Impulse an die Atemmuskulatur. Mit dem Ziel die Isokapnie aufrechtzuerhalten, kommt es zum Anstieg der Ventilation (Lindemann und Leupold, 2003). Die Variabilität der CO_2 -Empfindlichkeit bei Gesunden ist groß, bei manchen Personen kommt es eher zu einer Zunahme des Atemzugvolumens, bei anderen der Atemfrequenz.

6.3 Impulsoszillometrie: Interparametervergleiche

Die Impulsoszillometrie als multifrequente Oszillationsmethode ermöglicht die Messung von mechanischen Eigenschaften der Atmungsorgane bei verschiedenen Oszillationsfrequenzen (Impedancespektrum). Auf diese Weise können frequenzabhängig auftretende, charakteristische Zustandsänderungen des pulmonalen Systems erkannt werden. So eignet sich die Impulsoszillometrie beispielsweise für die sensitive Erfassung von pulmonalen Obstruktionen und deren Differenzierung in proximale oder distale Komponenten (Smith und Vogel, 2000). Die Darstellung und Diskussion der Impedancespektren der drei untersuchten Gruppen bei Impulsoszillometrie in Ruhe dient der Untersuchung der Beziehungen der impulsoszillometrischen Parameter untereinander. Dabei soll insbesondere auf die krankheitsspezifischen Besonderheiten der Impedancespektren der Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose eingegangen werden. Eine erneute Erörterung der impulsoszillometrischen Veränderungen während Isokapnischer Hyperventilation findet nicht statt, hierzu sei auf die Ausführungen in Kapitel 6.2 verwiesen. Für die Darstellung der Impedancespektren wird von der bekannten Darstellung der Lungenfunktionsparameter als prozentuale Abweichungen von der Norm abgewichen. Im Text und in den Diagrammen sind jeweils die Mediane und Interquartilbereiche der Resistance und Reactance in der Einheit kPa/l/s dargestellt.

6.3.1 Impedancespektren bei Impulsoszillometrie in Ruhe

Impedancespektrum der Kontrollgruppe

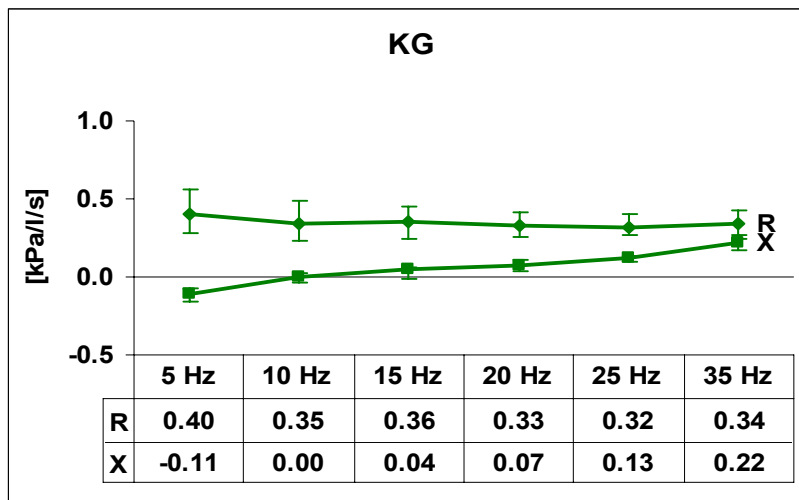


Abb. 102: Mediane und Quartile der Respiratorischen Impedance der Kontrollgruppe

Die totale Atemwegsresistance R_5 liegt bei den gesunden Probanden während Ruheatmung mit 0.40 kPa/l/s im Bereich des für diese Gruppe ermittelten Sollwerts von 0.39 kPa/l/s. Gleiches gilt für die proximale Atemwegsresistance R_{20} mit 0.33 kPa/l/s versus 0.33 kPa/l/s (Soll) und die distale kapazitive Reactance X_5 mit -0.11 kPa/l/s versus -0.11 kPa/l/s. Die Resonanzfrequenz F_{res} als Schnittpunkt des Reactancespektrums mit der X-Achse liegt mit einer Frequenz von 10 Hz ebenfalls im Bereich des Sollwerts von 12 Hz (Abb. 1022). Auffällig ist die geringe Variabilität der Reactance (kleine Interquartilbreite) über das gesamte Frequenzspektrum. Eine ähnlich geringe Variabilität der Reactance findet sich auch bei den Asthmapatienten, nicht aber bei den Mukoviszidosepatienten (siehe weiter unten). Die unterschiedlichen Fallzahlen in den drei untersuchten Gruppen können als alleinige Ursache dieses Phänomens nicht herangezogen werden, da Fallzahl und Interquartilbreite im Vergleich der drei Gruppen nicht parallel miteinander einhergehen. So ist der Interquartilbereich der Reactance in der (zweitgrößten) Gruppe der gesunden Probanden kleiner als in den beiden anderen Gruppen. Andererseits ist der Interquartilbereich der Resistance in der (deutlich kleineren) Gruppe der Mukoviszidosepatienten kaum größer als in der (deutlich größeren) Gruppe der Asthmapatienten. Was also könnte die Ursache des kleinen Interquartilabstandes in den der Kontrollgruppe und der Asthmagruppe einerseits und des deutlich größeren Interquartilabstandes in der Mukoviszidosegruppe

andererseits sein? Eine einleuchtende Erklärung wäre die bei einem Teil der Mukoviszidosepatienten schon in Ruheatmung vorhandene periphere Problematik der Lunge mit Atemwegsobstruktion / Atemwegskollaps und Compliancestörung des Lungenparenchyms auf die später noch eingegangen werden soll. Bei gut eingestellten Patienten mit Asthma bronchiale sollte es im Gegensatz dazu höchstens bei anstrengenden Atemmanövern und bei den gesunden Probanden gar nicht zu einer solchen oder ähnlichen Problematik kommen.

Impedancespektrum der Gruppe Asthma bronchiale

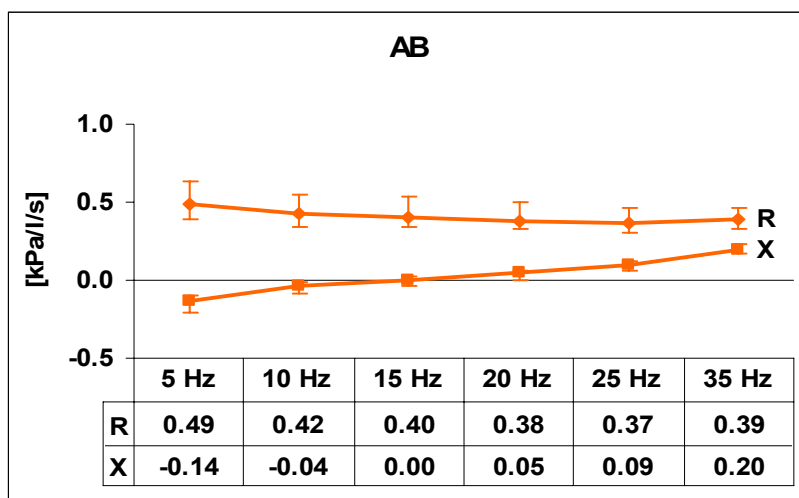


Abb. 103: Mediane und Quartile der Respiratorischen Impedance der Patienten mit Asthma bronchiale

Bei den Patienten mit Asthma bronchiale liegt R5 mit 0.49 kPa/l/s über dem Wert der Kontrollgruppe (0.40 kPa/l/s). Bei einem für die Gruppe der Asthmatiker ermittelten Sollwert von 0.52 kPa/l/s liegt die totale Resistance R5 jedoch durchaus in der Norm (die unterschiedlichen Sollwerte der Gruppen ergeben sich durch die unterschiedliche Altersverteilung in den Gruppen). Ebenfalls in der Norm befinden sich die proximale Resistance R20 mit 0.38 kPa/l/s (Soll 0.40 kPa/l/s), die Reactance X5 mit -0.14 kPa/l/s (Soll -0.16 kPa/l/s) und die Resonanzfrequenz Fres mit 15 Hz (Soll 15 Hz) (Abb. 1033). Sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den Patienten mit Asthma bronchiale liegt die bei Gesunden gefundene Frequenzunabhängigkeit der Resistance vor (Làndsér et al., 1982; Pride, 1992), dass heißt, auch bei zunehmender Oszillationsfrequenz ändert sich die Resistance nicht wesentlich. Da sowohl die totale Atemwegsresistance R5 als auch die proximale Atemwegsresistance R20 in beiden Gruppen in der Norm liegen, kann eine relevante Atemwegsobstruktion ausgeschlossen werden. Das Vorliegen einer distalen

Obstruktion oder einer Restriktion ist bei normwertiger Reactance X_5 und Resonanzfrequenz ebenfalls unwahrscheinlich. Diese Ergebnisse sind für die Asthmatiker mit einer gut eingestellten Therapie und mit der Durchführung einer Lungenfunktionsuntersuchung in Ruheatmung gut vereinbar.

Impedancespektrum der Gruppe Mukoviszidose

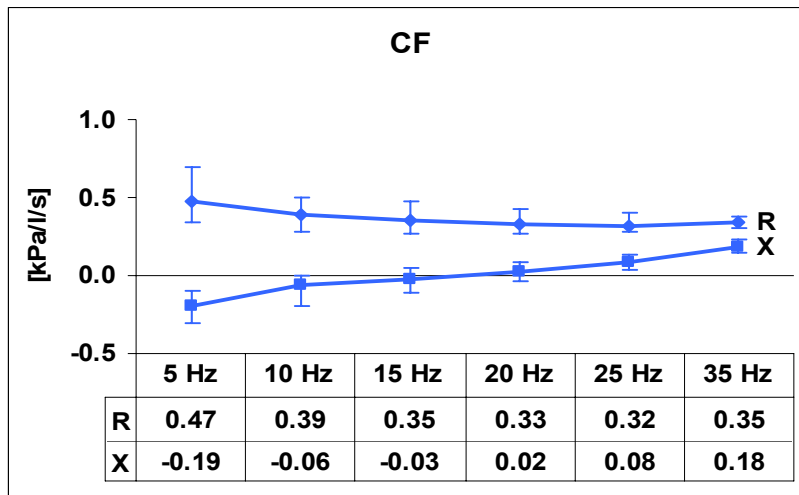


Abb. 104: Mediane und Quartile der Respiratorischen Impedance der Patienten mit Mukoviszidose

Bei den Patienten mit Mukoviszidose liegt die totale Resistance R_5 mit 0.47 kPa/l/s zwischen den Werten der beiden anderen Gruppen. In Bezug auf den gruppenspezifischen Sollwert der Mukoviszidosepatienten von 0.33 kPa/l/s ist die totale Resistance R_5 jedoch deutlich erhöht und liegt mit knapp 150% vom Sollwert an der Grenze zum pathologischen Bereich (R_5 und R_{20} normal, wenn kleiner als 150% von R_{Soll}) (Smith und Vogel, 2000). Für den proximalen Atemwegswiderstand R_{20} ist die Abweichung vom Sollwert nicht so ausgeprägt: 0.33 kPa/l/s versus 0.28 kPa/l/s (Soll). Die Reactance liegt mit -0.19 kPa/l/s (Soll -0.05 kPa/l/s) ebenfalls an der Grenze zum pathologischen Bereich, der für die Mukoviszidosegruppe berechnet bei -0.20 kPa/l/s beginnt (X_5 normal, wenn oberhalb von $X_{5Soll} - 0.15$ kPa/l/s) (Smith und Vogel, 2000). Entsprechend der erniedrigten Reactance weicht auch die Resonanzfrequenz mit 18 Hz (Soll 11 Hz) deutlich von ihrem Sollwert ab (Abb. 1044). In der Gruppe Mukoviszidose liegt für die Resistance eine tendenziell negative Frequenzabhängigkeit vor, das heißt, bei niedriger Oszillationsfrequenz liegen höhere Atemwegswiderstände vor, als bei hohen Frequenzen. Dieses Verhalten der Resistance tritt bekannterweise bei peripheren Atemwegsobstruktionen auf und wurde von Lorino et al. (1997) und Delacourt et al. (2000) mit Verteilungsstörungen

des pulmonalen Gasflusses in Zusammenhang gebracht. Diese Verteilungsstörungen können nach Ansicht der Autoren Folge von peripheren pulmonalen Inhomogenitäten oder Änderungen der elastischen Eigenschaften der Lunge sein. Bei Mukoviszidose ist eine Vielzahl von strukturellen pulmonalen Veränderungen bekannt, die in der Frühphase von einer Hypertrophie / Hyperplasie von Becherzellen und submukösen Drüsen und einer Verlegung des Bronchiallumens durch zähen Schleim reichen und in der Spätphase zur Zerstörung und Fibrosierung der Bronchialwand mit Wandinstabilität und Ausbildung von Bronchiektasen sowie zur Zerstörung elastischer Strukturen mit Ausbildung von Lungenemphysem und interstitieller Fibrose führen (Paul et al., 2001). Diese Pathophysiologie der Atemwege bei Mukoviszidose ist gut vereinbar mit den Erkenntnissen von Lorino et al. (1997) und Delacourt et al. (2000). Auch unsere Patienten mit Mukoviszidose zeigen das typische Resistance- und Reactancespektrum einer peripheren Obstruktion. Die Frage, ob diese periphere Obstruktion Ausdruck der vom Asthma bronchiale bekannten Konstriktion der Atemwegsmuskulatur ist oder ob sie bei Mukoviszidose Ausdruck einer Wandinstabilität und Kollapsneigung der Atemwege durch chronisch-entzündliche Zerstörung der morphologischen Strukturen ist, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht und muß deshalb hier unbeantwortet bleiben. Da die Impulsoszillometrie mit der Darstellung der respiratorischen Impedance Z_5 in Abhängigkeit vom Atemzugvolumen (Z_5 -Volumen-Graphik) über die Möglichkeit der Erkennung einer erhöhten Kollapsneigung der Atemwege verfügt, wäre die Bearbeitung dieser Fragestellung sicher ein interessanter Aspekt für weitere impulsoszillometrische Atmungsanalysen an Mukoviszidosepatienten.

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose sind bezüglich ihres individuellen Schweregrades der Erkrankung und ihrer Einschränkung bei den etablierten Lungenfunktionsuntersuchungen wie der Forcierten Spirometrie sehr inhomogen zusammengesetzt. Interessant wäre die weitere Untersuchung der Impedancespektren getrennt nach Asthmaschweregrad beziehungsweise Shwachman-Score oder in Abhängigkeit von Parametern der Forcierten Spirometrie. Exemplarisch soll für die Patienten mit Mukoviszidose die Abhängigkeit der Respiratorischen Impedance von der FEV_1 dargestellt werden. Die Mukoviszidosepatienten wurden dabei nach der erreichten FEV_1 in zwei Gruppen aufgeteilt, als cut off diente eine FEV_1 von 75% der individuellen Norm. Der cut off

von 75% wurde gewählt, weil sich bei diesem Wert die Patienten am besten in zwei etwa gleich große Gruppen aufteilen lassen (17 Patienten mit $FEV_1 > 75\%$, 16 Patienten mit $FEV_1 < 75\%$). Die 17 Patienten mit einer $FEV_1 > 75\%$ erreichen dabei einen medianen Shwachman-Score von 1 (ein Patient mit Shwachman-Score von 2, 16 Patienten mit Shwachman-Score von 1), während der mediane Shwachman-Score der 16 Patienten mit einer $FEV_1 < 75\%$ bei 2 liegt (Minimum 1, Maximum 5).

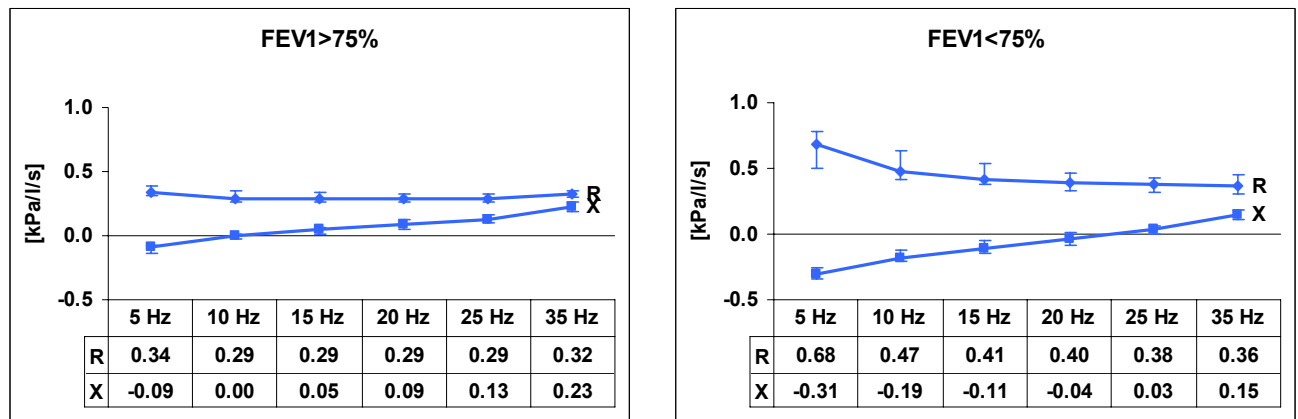


Abb. 105: Mediane und Quartile der Respiratorischen Impedance, dargestellt in Abhängigkeit von der FEV_1 bei Patienten mit Mukoviszidose

Die Abb. 1055 zeigt für die Mukoviszidosepatienten mit einer $FEV_1 > 75\%$ normale Resistance- und Reactancewerte: R5 mit 0.34 kPa/l/s versus 0.33 kPa/l/s (Soll), R20 mit 0.29 kPa/l/s versus 0.28 kPa/l/s (Soll), X5 mit -0.09 kPa/l/s versus -0.05 kPa/l/s (Soll), Fres mit 10 Hz versus 11 Hz (Soll). Beachtenswert ist in dieser Gruppe auch die deutliche Verkleinerung der Interquartilbereiche, vor allem für die Resistance, über den gesamten Frequenzbereich. Abweichungen mit einer stark negativen Frequenzabhängigkeit der Resistance bei pathologischer totaler und auch proximaler Atemwegsresistance, einer deutlichen Verschiebung der Resonanzfrequenz hin zu höheren Frequenzen und breiten Interquartilen ergeben sich demgegenüber bei den Mukoviszidosepatienten mit einer $FEV_1 < 75\%$.

6.4 Forcierte Spirometrie

Die Forcierte Spirometrie wurde routinemäßig im Rahmen der Sprechstunden für Asthma bronchiale und Mukoviszidose durchgeführt. Die spirometrischen Daten sind im Ergebnisteil dargestellt und kurz erläutert. Ihre Diskussion im Vergleich zu den impulsoszillometrischen Daten und die Diskussion ihrer Dynamik unter Isokapnischer Hyperventilation sind im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgesehen.

7 Schlussfolgerungen

Die in der Arbeit anhand impulsoszillometrischer Parameter untersuchte Isokapnische Hyperventilation eines trockenen und ungekühlten Gasgemisches mit einem CO₂-Anteil von 5% hat sich als einfach durchführbare und milde pulmonale Belastungsuntersuchung erwiesen. Auch Kleinkinder und Patienten mit Mukoviszidose tolerierten die Untersuchungen gut.

Die Isokapnische Hyperventilation über 2½ Minuten führt zu einer deutlichen Steigerung der Ventilation. Relevante beziehungsweise krankheitsspezifische Veränderungen der impulsoszillometrischen oder spirometrischen Parameter bleiben jedoch aus. So kommt es während der Isokapnischen Hyperventilation in den untersuchten Kollektiven der pulmonal gesunden Probanden und der Patienten mit Asthma bronchiale und Mukoviszidose zu relativ gleichförmigen und unspezifischen Resistance- und Reactanceverläufen auf der Grundlage der jeweils schon vor Isokapnischer Hyperventilation vorhandenen krankheitsbedingten Veränderungen. Auffällig sind der initiale Anstieg und der schon innerhalb der ersten Minute folgende Abfall der totalen und proximalen Atemwiderstände. Weitere Untersuchungen zu dieser Dynamik sind erforderlich.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Auftreten und Dynamik pulmonaler Veränderungen während Isokapnischer Hyperventilation. Dazu wurden zwar große aber auch recht inhomogene Probanden- und Patientenkollektive untersucht. Zukünftige Arbeiten zu dieser Thematik sollten gerade die Patientenkollektive nach klinischen oder spirometrischen Daten in Gruppen ähnlicher Erkrankungsschwere unterteilen, um vielleicht doch krankheitsspezifischere Veränderungen während Isokapnischer Hyperventilation finden zu können.

Weiterführende Untersuchungen sollten auch die optimale Dauer der Isokapnischen Hyperventilation evaluieren. In dieser Arbeit war der Untersuchungszeitraum durch technische Vorgaben auf maximal 2½ Minuten begrenzt. Die Ergebnisse zeigen, dass ab der zweiten Minute der Isokapnischen Hyperventilation keine wesentlichen Veränderungen der Resistance mehr auftreten. Diese Erkenntnis hätte eine Verkürzung des Untersuchungszeitraumes zur Folge. Andererseits nimmt die Ventilation bis zum Ende der 2½-minütigen Hyperventilation kontinuierlich zu und würde es wohl auch bei Fortsetzung der Isokapnischen Hyperventilation noch tun.

Unklar ist, ob prädisponierte Patienten bei Inhalation mit einem höheren inspiratorischen CO₂-Anteil und Hyperventilation über einen längeren Zeitraum doch noch mit einem Anstieg der Atemwiderstände reagieren würden.

Untersuchungen zur Kollapsneigung der Atemwege bei Mukoviszidose sind an den gewonnenen impulsoszillometrischen Daten möglich und könnten weiteren Aufschluss über die Pathophysiologie der Atmung bei Mukoviszidose geben.

Die vorliegende Arbeit hat einige Fragen zur Impulsoszillometrie und zur Isokapnischen Hyperventilation an den untersuchten Probanden und Patientenkollektiven beantwortet, andererseits aber auch viele neue Fragen aufgeworfen und Unzulänglichkeiten der bisherigen Methodik aufgedeckt. Solange diese nicht weiter untersucht und behoben sind, ist es schwer, das diagnostische Potential der Isokapnischen Hyperventilation endgültig abzuschätzen.

8 Literaturverzeichnis

1. Anderson SD (1985) Exercise-induced Asthma - the state of the art. *Chest* 87: 191-195.
2. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H and Holzer K (2001) Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 35: 344-347.
3. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E and Kendall M (1982) Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 63: 459-471.
4. Anderson SD and Smith CM (1991) Osmotic challenges in the assessment of bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 143: 43-46.
5. Aquilina AT, Hall WJ, RG Douglas and Utell MJ (1980) Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infection: the effects of exercise and cold air. *Am Rev Respir Dis* 122: 3-10.
6. Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn DB, Rosenthal RR and Jaeger JJ (1993) Water loss without heat reflux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 147: 1419-1424.
7. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH and Phillips YY (1995) The refractory period after eucapnic voluntary hyperventilation challenge and its effect on challenge technique. *Chest* 108: 419-424.
8. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH and Phillips YY (1996) Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. *Chest* 109: 1520-1524.
9. Blackie SP, Hilliam C and Village R (1990) The time course of bronchoconstriction in asthmatics during and after isocapnic hyperventilation. *Am Rev Respir Dis* 142: 1133-1136.
10. Boat TF (2004) Cystic Fibrosis. In: Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB (ed) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Edition. Saunders, Philadelphia, 1437-1450.
11. Bortz J, Lienert GA und Boehnke K (1990) *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Springer, Berlin Heidelberg New York.
12. Chadha TS, Schneider AW, Birch S, Jenouri G and Sackner MA (1984) Breathing pattern during induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 56: 1053-1059.
13. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Breslin FJ and Jaeger JJ (1980) Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 121: 621-628.

14. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH and Jaeger JJ (1979a) Hyperpnea and heat reflux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 46: 476-483.
15. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Strauss RH and Jaeger JJ (1979b) Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 46: 467-475.
16. Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A and Housset B (2000) Use of forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 730-736.
17. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR and Howard RS (1992) Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 102: 347-355.
18. Gracchi V, Boel M, van der Laag J and van der Ent CK (2003) Spirometry in young children: should computer-animation programs be used during testing? *Eur Respir J* 21: 872-875.
19. Griesse M, Hüls G und Lindemann H (2004) Atemwege und Lunge. In: Lindemann H, Tümmler B und Dockter G (Hrsg) Mukoviszidose - Zystische Fibrose. 4. Auflage. Thieme, Stuttgart New York, 35-94.
20. Hirche TO, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krüger S und Wagner TOF (2003) Pulmonale Manifestation der Mukoviszidose im Erwachsenenalter. *Deutsches Ärzteblatt* 100(5): 237-242.
21. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH and Phillips YY (1995) Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 108: 1240-1245.
22. Kieselmann R und Lindemann H (2001) Physiotherapie. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R und Schöni MH (Hrsg) Cystische Fibrose. 1. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 310-318.
23. Kraemer R (2001) Score-Systeme. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R und Schöni MH (Hrsg) Cystische Fibrose. 1. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 225-232.
24. Kraus A (1999) Diagnostische Relevanz der Impulsozillometrie im Vergleich zur Bodyplethysmographie im Kindesalter. Dissertationsschrift. Würzburg.
25. Ländsér F, Clément J and Van De Woestijne K (1982) Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations. Influence of smoking. *Chest* 81: 586-591.
26. Lechtenbörger P, Lechtenbörger S, Smith HJ, Steinkamp G and Berdel D (2003) Resistance and reactance measured by impulse oscillometry: paediatric reference values in 614 healthy children and adolescents aged 5 to 17 years. *Eur Respir J* (im Druck).

27. Leupold W (1999) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin - Sonderdruck Asthma bronchiale. Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban & Fischer, München Jena, 39-44.
28. Lindemann H und Leupold W (2003) Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. 2. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart, 149-157.
29. Liu AH, Spahn JD and Leung DYM (2004) Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB (ed) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Edition. Saunders, Philadelphia, 760-774.
30. Lorino AM, Zerah F, Mariette C, Harf A and Lorino H (1997) Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. Eur Respir J 10: 150-155.
31. Loughheed MD, Lam M, Forkert L, Webb A and O'Donnell DE (1993) Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: pathophysiologic mechanisms. Am Rev Respir Dis 148: 1452-1459.
32. Magnussen H und Kanzow G (2002) Atemwege. In: Greten H (Hrsg) Innere Medizin. 10. Auflage. Thieme, Stuttgart New York, 420-435.
33. McFadden ER (1990) Hypothesis: exercise induced asthma as a vascular phenomenon. Lancet 335: 880-883.
34. McFadden ER and Ingram RH (1979) Exercise induced asthma - Observations on the initiating stimulus. N Engl J Med 301: 763-769.
35. McFadden ER, Nelson JA, Skowronski ME and Lenner KA (1999) Thermally induced Asthma and airway drying. Am J Respir Crit Care Med 160: 221-226.
36. McLaughlin FJ and Dozor AJ (1983) Cold air inhalation challenge in the diagnosis of asthma in children. Pediatrics 72(4): 503-509.
37. Meessen NEL, van der Grinten CPM, Luijendijk SCM and Folgering HTM (1997) Breathing pattern during bronchial challenge in humans. Eur Respir J 10: 1059-1063.
38. Menkes HA (1980) Airways reactivity and the need for a simple test. Am Rev Respir Dis 121: 619-620.
39. Modl M, Eber E, Steinbrugger B, Weinhandl E and Zach MS (1995) Comparing methods for assessing bronchial responsiveness in children: single step cold air challenge, multiple step cold air challenge, and histamine provocation. Eur Respir J 8: 1742-1747.
40. Nielsen KG and Bisgaard H (2000) Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. Am J Respir Crit Care Med 161: 1805-1809.

41. Niggemann B, Friedrichs F, Brosi W, Köster H, Steinbrugger B und Seidenberg J (1999) Unspezifische Provokationsverfahren in der pneumologischen Diagnostik. *Monatsschr Kinderheilkd* 147(6): 601-609.
42. Paul K, Ratjen F und Schuster A (2001) Pulmonale Manifestation der Zystischen Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 222-238.
43. Phillips YY, Jaeger JJ and Laube BL (1985) Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 131: 31-35.
44. Pride N (1992) Forced oscillation techniques for measuring mechanical properties of the respiratory system. *Thorax* 47: 317-320.
45. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R and Yernault JC (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardisation of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 16: 5-40.
46. Ratjen F (2004) Klinische Symptomatik und Diagnose. In: Ratjen F, Grasemann H, Staab D und Worlitzsch D (Hrsg) *Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose*. 1. Auflage. Uni Med, Bremen London Boston, 42-47.
47. Reisman J, Mappa L, de Benedicts F, McLaughlin FJ and Levison H (1987) Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 3: 251-254.
48. Richter DW (1997) Rhythmogenese der Atmung und Atmungsregulation. In: Schmidt RF und Thews G (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 592-603.
49. Roach JM, Hurwitz KM, Argyros GJ, Eliasson AH and Phillips YY (1994) Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique - Comparison with methacholine inhalation in asthmatics. *Chest* 105(3): 667-672.
50. Rosenthal RR (1984) Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 73: 676-679.
51. Rosenthal RR, Laube BL and Hood DB (1990) Analysis of the refractory period after exercise and eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *Am Rev Respir Dis* 141: 368-372.
52. Savoy J, Fleetham JA, Arnup ME and Anthonisen NR (1981) Airway anesthesia and respiratory response to methacholine-induced bronchoconstriction. *Respir Physiol* 43: 59-68.
53. Savoy J, Louis M, Kryger MH and Forster A (1988) Respiratory response to histamine- and methacholine-induced bronchospasm in nonsmokers and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 1: 209-216.

54. Schiebler TH, Schmidt W und Zilles K (1997) Anatomie. 7. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 489-506.
55. Schmekel B and Smith HJ (1997) The diagnostic capacity of forced oscillation and forced expiration techniques in identifying asthma by isocapnic hyperpnoea of cold air. Eur Respir J 10: 2243-2249.
56. Schmidt W (1990) Angewandte Lungenfunktionsprüfung. 4. Auflage. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München- Deisenhofen.
57. Scholle M (2006) Atemkondensatgewinnung unter Isokapnischer Hyperventilation. Dissertationsschrift. Jena.
58. Schulte am Esch J, Kochs E und Bause H (2000) Anästhesie und Intensivmedizin. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart New York, 332.
59. Sens B, Stern M und Wiedemann B (2001a) Qualitätssicherung Mukoviszidose - Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2000. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen, Hannover.
60. Sens B, Stern M, Wiedemann B, Stitz I und Eißing G (2001b) Qualitätssicherung Mukoviszidose - Eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse. Mukoviszidose e.V., Bonn.
61. Shwachman H and Kulczycki LL (1958) Long-term study of one hundred and five patients with cystic fibrosis: studies made over a five to fourteen year period. Am J Dis Child 96(1): 6-15.
62. Smith CM and Anderson SD (1986) Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation? J Allergy Clin Immunol 77: 729-736.
63. Smith CM, Anderson SD, Mihalya M and Walsh S (1988) Water delivery during recovery rather than rapid rewarming may enhance the airway response to exercise in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 137: 340.
64. Smith HJ, Reinhold P and Goldman MD (2005) Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir Mon 31: 72-105.
65. Smith HJ und Vogel J (2000) Impuls-Oszillometrie. Erich Jaeger GmbH, Höchberg.
66. Smith HJ, Vogel J, Arnold J und Eichler R (1997) Impuls-Oszillometrie in der Früherkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Erich Jaeger GmbH, Höchberg.
67. Stephan V, Griesse M und Reinhardt D (2001) Neuere Aspekte der Arzneimitteltherapie des allergischen Asthma bronchiale. Monatsschr Kinderheilkd 149: 129-135.

68. Stromberg NOT and Gustafsson PM (1993) Ventilatory pattern during bronchial histamine challenge in asthmatics. *Eur Respir J* 6: 1126-1131.
69. Tal A, Pasterkamp H, Serrette C, Leahy F and Chernick V (1984) Response to cold air hyperventilation in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 104: 516-521.
70. Tammeling GJ und Quanjer PH (1984) *Physiologie der Atmung II*. 1. Auflage. Thomae, Frankfurt am Main, 195-242.
71. Thews G (1997) Lungenatmung. In: Schmidt RF und Thews G (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 565-591.
72. Tümmler B, Lindemann H (2004) Genetik, Molekularbiologie und allgemeine Pathophysiologie. In: Lindemann H, Tümmler B und Dockter G (Hrsg) *Mukoviszidose - Zystische Fibrose*. 4. Auflage. Thieme, Stuttgart New York, 3-13.
73. Vogel J und Smidt U (1994) *Impuls-Oszillometrie*. pmi Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt am Main.
74. Vollandt R (1999) *Vorlesungsskript Medizinische Statistik für Humanmediziner*. Jena.
75. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe KF, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D und Worth H (1998) Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen - Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Medizinische Klinik* 93(11): 639-650.
76. Wjst M, Dold S, Reitmeir P, Wulff A, Nicolai T and von Mutius E (1993) Evaluation of cold air challenge data in a population sample using a model of bronchial hyperreactivity and disposition to bronchial obstruction. *Pediatr Pulmonol* 15(6): 339-344.
77. Zach MS (1995) Editorial: Cold dry air challenge for measuring bronchial responsiveness - where do we stand? *Pediatr Pulmonol* 19: 323-325.
78. Zach MS and Polgar G (1987) Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: dose-response interrelation with a reaction plateau. *J Allergy Clin Immunol* 80(1): 9-17.

Danksagung

Die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena verdanke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Felix Zintl.

Für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit der Nutzung des Lungenfunktionslabors der Universitätskinderklinik Jena sowie die fachliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Arbeit danke ich sehr herzlich meinem Betreuer Herrn Oberarzt Dr. med. Jochen Mainz.

Ein besonderer Dank gilt den Funktionsschwestern des Lungenfunktionslabors der Universitätskinderklinik Jena, speziell Schwester Christiane Fischer, bei der ich die selbständige Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen erlernen konnte und ohne deren motivierte (und für diese Untersuchung zusätzliche) Arbeit im Rahmen der Sprechstunden für Asthma, Mukoviszidose und spezielle Pneumologie die schnelle Gewinnung der zahlreichen Lungenfunktionsdaten nicht möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle gebührt auch den vielen Patienten und Freiwilligen (sowie den zur Untersuchung zustimmenden Eltern), ohne deren maximale Anstrengung und Geduld die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre, mein herzlicher Dank.

Sehr freundliche und unentbehrliche Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung des Themas verdanke ich Herrn Dr. med. Christoph Anders vom Institut für Pathophysiologie, Fachbereich Motorik, dem ich an dieser Stelle meinen ganz lieben Dank aussprechen möchte.

Mein ausgesprochener Dank gilt weiterhin Herrn Hans-Jürgen Smith von der Firma VIASYS Healthcare GmbH in Höchberg in allen speziellen Fragen zur Impulsoszillometrie sowie der technischen Ausstattung zur Bearbeitung der IOS-Daten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr OA Dr. med. Jochen Mainz

Herr Dipl. Ing. Hans-Jürgen Smith

Herr Dr. med. Christoph Anders

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 05.03.2007